

Jóindulatú epeúti szűkületek kezelési lehetőségei és új szerű terápiás megközelítése

Doktori értekezés

Dr. Huszár Orsolya

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szücs Ákos, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Papp András, PhD, egyetemi docens

Dr. Hagymási Krisztina, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnöke: Dr. Kóbori László, Dsc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Dede Kristóf, PhD, főorvos

Dr. Keszthelyi Attila, PhD, egyetemi docens

Budapest
2020

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
1. BEVEZETÉS	7
1.1. Jóindulatú epeúti szűkület etiológiája.....	7
1.1.1. Műtét utáni iatrogen sérülés.....	9
1.1.1.1. Májtranszplantációt követő epeúti szűkületek.....	9
1.1.1.2. Cholecystectomy kapcsán kialakuló epeúti szűkület.....	10
1.1.1.3. Bilioenteralis anastomosis stricturák.....	11
1.1.2. Inflammatoricus stricturák.....	12
1.1.2.1. Chronicus pancreatitis.....	12
1.1.2.2. Primer sclerotizáló cholangitis.....	13
1.1.2.3. IgG4 cholangiopathia.....	13
1.1.3. Ritka okok.....	14
1.2. Jóindulatú epeúti szűkület pathophysiologiája.....	15
1.3. Jóindulatú epeúti szűkület diagnózisa.....	16
1.3.1. Laboratóriumi eltérések.....	16
1.3.2. Képalkotó módszerek.....	16
1.3.2.1. Ultrahang	17
1.3.2.2. Computertomographia (CT)	18
1.3.2.3. Mágneses rezonanciás cholangiopancreaticographia (MRCP)	18
1.3.2.4. Endoszkópos ultrahang (EUS)	19
1.3.2.5. Hepatobiliaris scintigraphia (HIDA, BrIDA).....	21
1.3.2.6. Endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP)	21
1.3.2.7. Percutan transhepaticus cholangiographia (PTC)	21
1.3.2.8. Intraductalis cholangioscopia (Spyglass)	22

1.4. Jóindulatú epeúti szűkület terápiás megoldásai.....	23
1.4.1. Endoszkópos terápia.....	23
1.4.1.1. Egyszeres/ többszörös műanyag stent.....	23
1.4.1.2. Fémstent.....	25
1.4.2. Percutan transhepaticus terápia.....	26
1.4.3. Sebészi megoldás.....	28
1.4.3.1. Rekonstrukció end-to-end anastomosissal.....	29
1.4.3.2. Roux-Y hepatico-jejunostomia/ choledcho-jejunostomia.....	30
1.4.3.3. Choledcho-duodenostomia.....	31
1.5. Új eljárások a jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére.....	32
1.6. Kezelési algoritmusok összehasonlítása.....	33
1.7. Heg pathophysiológiája.....	34
1.8. Hegesedés kezelésének elvi lehetőségei.....	34
 2. CÉLKITŰZÉSEK.....	 37
2.1. Az elérhető kezelési stratégiák összehasonlítása jóindulatú epeúti szűkületek esetén, metaanalízis	37
2.2. Újszerű kezelési módszer kidolgozása és vizsgálata, előzetes tanulmány	37
 3. MÓDSZEREK.....	 38
3.1. Metaanalízis	38
3.1.1. Keresési módszer.....	38
3.1.2. Beválasztási kritérium.....	38
3.1.3. Kizárási kritérium.....	39
3.1.4. Irodalom áttekintése, minőségértékelés, adatgyűjtés.....	39
3.1.5. Statisztikai analízis.....	40
3.2. Újszerű kezelési módszer kidolgozása és vizsgálata, előzetes tanulmány	43
3.2.1. A módszer leírása.....	43
3.2.2. Betegvizsgálat.....	48
3.2.2.1. Beteg beválasztási kritériumok.....	48
3.2.2.2. Kizárási feltételek.....	49

4. EREDMÉNYEK.....	50
4.1.Metaanalízis.....	50
4.1.1. A bevont vizsgálatok karakterisztikája.....	50
4.1.2. Torzítás analízise.....	52
4.1.3. A módosított hosszútávú siker ráta alcsoport analízise.....	52
4.1.4. Az eredetileg publikált hosszútávú siker ráta alcsoport analízise	53
4.2. Újszerű kezelési módszer kidolgozása és vizsgálata, előzetes tanulmány	58
4.2.1. Beteg 1.	59
4.2.2. Beteg 2.....	60
4.2.3. Beteg 3.	60
4.2.4. Beteg 4.	61
4.2.5. Beteg 5.	62
4.2.6. A kezelés eredményei.....	62
 5. MEGBESZÉLÉS.....	 67
6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	78
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	79
8. SUMMARY.....	80
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	81
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	94
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	97
12. FÜGGELÉK.....	99

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

- ALP: alkalikus foszfatáz
- ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody): antineutropil cytoplasmaticus antitestek
- AS (anastomotic stricture): anastomosis strictura
- ASA (American Society of Anesthesiology): amerikai Aneszteziológusok társasága
- BBS (Benign Biliary Stricture): jóindulatú epeúti szűkület
- BE: bilioenteralis
- CP: chronicus pancreatitis
- CT: Computertomographia
- ERCP: endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia
- EUS (Endoscopic ultrasound): endoszkópos ultrahang
- EUS-BD (Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage): endoszkópos ultrahang vezérelt biliaris drainage
- EUS-FNA (Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy): endoszkópos ultrahang vezérelt finomtű aspiráció
- F: férfi
- FCSEMS (Fully covered self-expandable metallic stent): teljesen bevont öntáguló fémstent
- FISH (Fluorescence in situ hybridization): fluorescens in situ hibridizáció
- FNA (Fine needle aspiration): finomtű aspiráció
- Fr: French, 1Fr= 1/3 mm átmérő
- GGT: gamma-glutamil transzpeptidáz
- HIDA (Hepatobiliary scintigraphy): hepatobiliaris scintigraphia
- IBD (Inflammatory Bowel Disease): gyulladásos bélbetegség
- LCL: laparoscopos cholecystectomy során történt lézió
- MRCP: mágneses rezonancia cholangiopancreaticographia
- MRI (Magnetic resonance imaging): Mágneses rezonanciás képalkotás
- N: nő
- NAS (non-anastomotic stricture): nem anastomosis stricura

- PDCA: pancreas carcinoma
- PCSEMS (Partially covered self-expandable metallic stent): részlegesen bevont fémstent
- PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis)
- PSC: primer sclerotizáló cholangitis
- PTC (Percutaneous transhepatic cholangiography): percutan transhepaticus cholangiographia
- PTD (Percutaneous transhepatic biliary drainage): percutan transhepaticus drainage
- SEMS (self-expandable metallic stent): öntáguló fémstent
- SLE: szisztémás lupus erythematosus
- ST: Sebészi Terápia
- TX: transzplantáció

1. BEVEZETÉS

A jóindulatú epeúti szűkületek egy ritka kórkép, amelynek eredményes kezeléséhez a társszakmák (sebészet, gasztroenterológia, radiológia) együttműködése szükséges. Ennek a kórképnek a kezelésében mai napig nem létezik egyértelmű iránymutatás arra vonatkozóan, hogy melyik megoldás lenne a legcélravezetőbb. A meglévő sebészeti és endoszkópos megoldások ugyan hatékonyak, de mégis viszonylag magas re-occlusio aránnyal találkozhatunk. Így érthetővé válik az igény egy olyan terápiás megoldás kidolgozására, amely ennél a jóindulatú betegségnél hosszútávon sikeresnek bizonyul és lehetőleg kis megterheléssel jár a betegek számára.

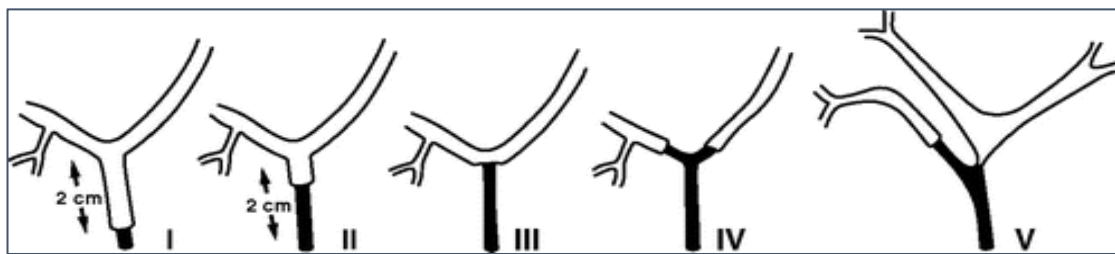
A saját vizsgálatunk alapja a jóindulatú epeúti szűkületek kezelésének újszerű megközelítése volt. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a szűkület heges alapú, ez hypertrophiás heghez, valamint következményes lumenális obstrukcióhoz vezet. A hegek kezelésére a plasztikai sebészetben bevett módszer a kortikoszteroid alkalmazása. Az intralesionalis kortikoszteroid injektálása csökkenti a fibroblast proliferációt, kollagén és glükózaminoglikán szintézist és szuppresszálja a pro-inflammatorikus mediátorokat. (1) Ezt az eljárást más jóindulatú szűkületek esetén eredményesen alkalmazták korábban.

1.1. Jóindulatú epeúti szűkület etiológiája

A jóindulatú epeúti szűkület (BBS) ritka kórkép és az esetek többségében műtéti szövődményként találkozhatunk vele. (2, 3) Ahogy a laparoscopos cholecystectomiák műtéti száma emelkedett, úgy a iatrogen biliaris strictura gyakorisága is nőtt. Az esetek 80%-ában epehólyag eltávolításával kapcsolatos szövődményként alakul ki. Előfordulását illetően 0.2-0.3%-ban nyitott műtét során, 0,4-0,6%-ban laparoscopos cholecystectomiát követően fordul elő. (4) A második leggyakoribb ok egy korábbi sebészi anastomosis fibroticus szűkülete (2), melynek hátterében leggyakrabban az alábbi okok állhatnak: konzervatív kezelés mellett gyógyuló anastomosis elégtelenség, kisméretű anastomosis képzése, ischaemia, anastomosisba helyezett stent.

Súlyos chronicus pancreatitisben szenvedő betegeknél pedig 10-30% alakul ki jóindulatú epeúti szűkület. (5) Egyéb okok szintén vezethetnek biliaris szűkületek kialakulásához,

mint sclerotizáló cholangitis, epekövesség, beékelődött kövek, sphincterotomia és a biliaris traktus infekciója. (4, 6) **(1. Táblázat)** A jóindulatú epeúti szűkület elhelyezkedésére a Bismuth klasszifikációt használjuk a gyakorlatban. (7) **(1. Ábra)**



1. Ábra Jóindulatú epeúti szűkület Bismuth szerinti klasszifikációja. (7)

I. típus: a szűkület több mint 2 cm-el a jobb és a bal ductus hepaticus villától distalisan helyezkedik el; II. típus: a szűkület 2 cm-en belüli; III. típus: érinti az epeúti villát, de az átjárható; IV. típus: érinti az epeúti villát és szűkíti azt; V. típus: érinti a ductus hepaticust és a szűkület látható egy abberáns jobb oldali intrahepaticus ágon is.

1. Táblázat Jóindulatú epeúti szűkület okai. (8)

GYAKORI OK	RITKA OK
MŰTÉT UTÁNI IATROGEN SÉRÜLÉS	EPEÚTI ISCHAEMIA
MÁJTRANSZPLANTÁCIÓ	VASCULITIS: SLE- ÉS ANCA-HOZ KAPCSOLT
CHOLECYSTECTOMIA	RADIOTHERÁPIA
BILIOENTERTALIS ANASTOMOSIS	PORTALIS BILIOPATHIA
INFLAMMATORICUS	POST- RADIOFREKVENCIÁS ABLATIO
CHRONICUS PANCREATITIS	TUBERCULOSIS
PRIMER SCLEROTIZÁLÓ CHOLANGITIS	POSTSPHINCTEROTOMIA
IGG4 CHOLANGIOPATHIA	TRAUMA
	MIRIZZI SYNDROMA
	PARAZITA INFEKCIÓ

SLE: szisztémás lupus erythematosus, ANCA: antineutrophil cytoplasmaticus antitestek

1.1.1 Műtét utáni iatrogen sérülés

Összességében a jóindulatú epeúti szűkületek 80 %-át az orthotopicus májtranszplantáció és epehólyag műtétek során keletkező sérülések okozzák. (9) Ugyanakkor a korábbi epeúti sérülés ellátására alkalmazott biliodigestív anastomosis szűkületei hasonlóan, gyakran előfordulhatnak.

1.1.1.1. Májtranszplantációt követő epeúti szűkületek

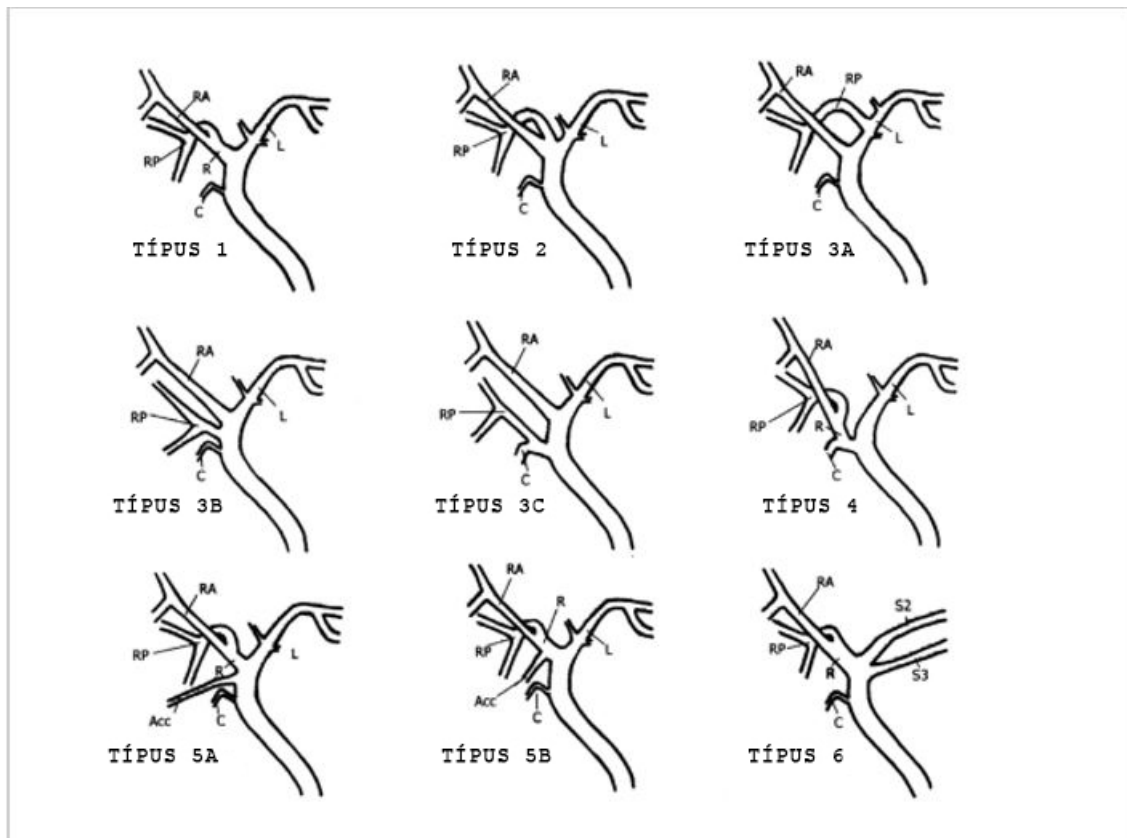
Transzplantációt követő jóindulatú epeúti szűkület lehet az anastomosist érintő (AS), vagy nem az anastomosishoz (NAS) köthető szűkület. Ez a két típus különbözik a betegség megjelenésében, a kimenetelben és a terápiára adott válaszban. (10) Az anastomosist érintő stricturák gyakran egyszeresek és a biliaris anastomosis szintjében lokalizálódnak (1 cm belül), gyakoriságuk 4-9%. (11) Megjelenését tekintve beszélhetünk a sebészi beavatkozásnak köszönhető korai és ischaemia talaján létrejövő fibrosis okozta késői előfordulásról, amely három hónappal a beavatkozást követően észlelhető. (11)

Legtöbbször az ok a hilaris dissectio-ra vezethető vissza, amely az epeút vascularisatiojának károsodását és ennek következtében az anastomosis fibrosist okozhatja. Tünetek általában cholestasis, sárgaság és cholangitis képben jelennek meg. A másik típusba tartozó nem anastomosishoz köthető stricturák többszörösek és az anastomosistól proximalisan helyezkednek el az epeúti ágrendszeren megtartott keringésű arteria hepatica mellett. (10) Ez számít a májtranszplantáció legrettegettebb biliaris komplikációjának, tekintve, hogy a legnehezebben kezelhető. Ennek az oka a mai napig nem tisztázott, egy 2007-es tanulmány a megjelenés idejét tekintve korai és késői csoportba osztotta a kórképet. Ennek alapján az látható, hogy az első egy évben inkább valamilyen ischaemiás vagy a konzerváláshoz köthető ok vélhetően a háttérben (hideg ischaemiás idő hossza, epeúti anastomosis szivárgása) míg ezt követően inkább immunmediált folyamatok (nő-férfi donor-recipiens párosítás, transzplantáció indikációja PSC) játszanak szerepet a kialakulásában. (12)

1.1.1.2. Cholecystectomya kapcsán kialakuló epeúti szűkület

Annak ellenére, hogy a laparoscopos cholecystectomya rutin eljárásnak számít epekövesség kezelésére, mégis az epeúti sérülések száma 0,06%-ról 0,3%-ra emelkedett és ez változatlan az idő előrehaladtával. (13) Összehasonlítva a nyitott cholecystectomiával, az LC-t követő epeúti sérülések komplexebbek és ezáltal szignifikánsan magasabb morbiditással és mortalitással társulnak. (13) A műtéti technikák sajátosságából kifolyólag a laparoscopos cholecystectomya során képződött strictura általában rövid szakaszú és legtöbbször a közös ductus hepaticuson fordul elő (jobb és bal hepatica ág egyesülésétől distalisan). (14) Ugyanakkor magasabb sérülés veszéllyel kell számolnunk valamilyen epeúti anatómiai variáció előfordulása esetén. (2.

Ábra)



2. *Ábra* Az epeút anatómiai variációi. (15) Intrahepaticus epeúti variációk sematikus ábrái. 1. típus: gyakori előfordulás, 2. típus: három ág egybeömlése, közös ductus hepaticusba ömlik az RA, RP és az L, 3. típus: RP rendellenesen vezetődik el, 4. típus: az R a ductus cysticusba vezetődik el, 5. típus: járulékos ágak láthatóak, 6. típus: a II. és III. segmentum különállóan vezetődik el az R-be, vagy a ductus hepaticus communisba. R= jobb ductus hepaticus, L= bal ductus hepaticus, RA= jobb anterior segmentalis ductus, RP= jobb posterior segmentalis ductus, C= ductus cysticus, Acc= járulékos ductus

A sérülésre legtöbbször a műtét utáni sepsis és peritonitis képe, valamint a drainen megjelenő epe, az emelkedett Sz Bilirubin és icterus hívja fel a figyelmet. Tekintettel arra, hogy ezen állapotok gyorsan életveszélyessé válhatnak, így a korai felismerés elengedhetetlen. A sérülést az alábbiak okozhatják: sebészeti gyakorlat hiánya, congenitalis anomáliák, akut gyulladás, a klipp rossz felhelyezése, a nagy epeutak mentén korlátlanul használt elektrokauter okozta ischaemiás sérülés.

Számos klasszifikáció létezik a laparoscopos cholecystectomiát követő epeúti sérülés identifikálására. Az első klasszifikáció 1982-ben jelent meg és H. Bismuth nevéhez köthető, amelyet az 1. Ábra részletez. (13) Ez egy egyszerű beosztás, amely a sérülés lokalizációját jelöli és segíti a sebészt a későbbi terápia megválasztásában. (7, 13) A Bismuth beosztás széles körben elterjedt módosítása, amely a laparoscopos cholecystectomy könnyű és súlyos sérülései között tesz különbséget, a Strasberg A-E beosztás fő hátránya, hogy a vascularis érintettségről nem tesz említést. (13) Stewart-Way Klasszifikáció alapján négy kategóriát különböztetünk meg a sérülés mechanizmusa alapján. I típus, amikor a ductus cysticus összekeverik a közös epevezetékkel, de a sérülés a teljes átvágás előtt kerül felismerésre. II típusban a közös ductus hepaticus sérül a klipp-, vagy a kauter termalis hatása miatt. Ez általában gyulladás, vagy vérzés okozta nehezebb látásviszonyok mellett következhet be. A III típus a leggyakrabban előforduló sérülés, amikor a közös epevezeték összekeverik a ductus cysticussal és azt teljesen átvágják, és változó méretű részét eltávolítják. A jobb oldali hepatica ág sérülését pedig a IV típus jelöli, amely létrejöhet vagy azért, mert összekeverik a ductus hepaticussal, vagy mert sérül a dissectio során. A vasculáris sérülés mértéke megjelenik ebben a típusú klasszifikációban. (13) A Hannover Klasszifikáció előnye pedig, hogy magas szintű statisztikai jelentőséggel bír, annak bizonyítására, hogy 21 féle sérülési minta milyen kapcsolattal rendelkezik a terápiát illetően. (13)

1.1.1.3. Bilioenteralis anastomosis stricturák

Egyéb műtétek során is sérülhetnek az epeutak, amely epeúti szűkülethez vezethetnek. Gastrectomia, pancreas műtétek, hepatica és portalis véna környezetében végzett beavatkozások során a sebész akaratlanul sérülést ejthet az epevezeték valamely szakaszán. Ez súlyos sérülést okozhat, amely visszatérő cholangitis, choledocholithiasis,

biliaris cirrhosis és májelégtelenséghez vezethet. (16) Az incidencia 2 % - 11,9 % közötti és általában az emissiot követő késői kialakulás jellemzi. (17)

Egy kínai tanulmány alapján a sebészi jártasság (≤ 30 eset) a legfőbb rizikó tényező, illetve ide tartozik a jóindulatú etiológia, a preoperatív percutan biliaris drainage, postoperatív biliaris stent, az anastomosisba helyezett öltések száma és a biliaris drainage stent használata, míg > 6 mm feletti epeúti átmérő protektív faktornak minősül. (17)

1.1.2. Inflammatoricus stricturák

A chronicus pancreatitis okozta BBS a leggyakoribb a nem sebészi okok közül, amely a betegek 13-21%-át érinti. (8) A chronicus pancreatitis általában a közös epevezeték distalis szakaszát érinti és nehezen kezelhető az epefal fibrosisa, hegesedése és calcificatioja miatt. (8) Ebbe a csoportba tartozik továbbá a primer sclerotisalo cholangitis, choledocholithiasis és autoimmun (IgG4) cholangiopathia.

1.1.2.1. Chronicus pancreatitis

A chronicus pancreatitis előfordulása esetén 3- 46 %-ban alakul ki és ezen betegek jelentős részénél a stricturára véletlenül derül fény. (18) A chronicus pancreatitis a hasnyálmirigy idült gyulladásos megbetegedése, mely a hasnyálmirigy strukturális és funkcionális károsodásával jár. A visszatérő gyulladásos epizódok gyakran eredményezik a hasnyálmirigy parenchyma kifejezett calcificatiojával járó fibroticus átépülését, mely az esetek 10-44 %-ában okoz beavatkozást igénylő epeúti obstructiot. (19) Ez következményes portalis nyomás emelkedést, majd az epevezeték proliferatioját és másodlagos biliaris fibrosist eredményez. Ritkán egyéb pancreas eredetű folyamatok, mint akut pancreatitis, pseudocysta, pancreas abscessus is vezethetnek ezen kórképhez. (14)

1.1.2.2. Primer sclerotizáló cholangitis

A PSC etiológiája idiopathias és jellemző a betegségre a periductalis inflammatio és fibrosis, amely később szűkülethez vezet bárhol a biliaris ágrendszerben. A PSC jól ismert precursora a cholangiocarcinomának, ezen betegek életében 8-36 %-ban alakulhat ki a malignus elváltozás. (20) A PSC-s betegek inkább fiatalok, és gyakran IBD-vel, azon belül is leggyakrabban colitis ulcerosával társul, amely európai és észak-amerikai tanulmányok alapján megközelíti a 46,5-100 % -ot. (20) A cholangiographia rövid (1–2 mm-es) szűkületeket mutat, amelyek normális szakaszokkal váltakoznak, a kép gyöngyfűzészerű, de úgynevezett „megmetszett fa” kinézettel is találkozhatunk és diverticulumszerű telődéstöbblet is ábrázolódhat. (21) A szövettan az epeutakban a belső rétegek gyulladásos érintettségét mutatja, és IgG4-pozitív sejtek jelenléte nem jellemző. (21)

1.1.2.3. IgG4 cholangiopathia

IgG4 cholangiopathia az IgG4-asszociált szisztémás megbetegedés epeúti manifesztációja, amely párosulhat autoimmun pancreatitissel, vagy megjelenhet izoláltan. (18) Intrahepaticus, proximalis extrahepaticus és intrapancreaticus területeken okozhat jóindulatú epeúti szűkületet. A Nakazawa és munkatársai által javasolt felosztásban a cholangiographiás megjelenés alapján 4 típust különböztetünk meg, melyet 36 beteg adatai alapján írtak le. Az 1-es típusban a stenosis kizárólag a choledochus distalis szakaszát érinti, ez a leggyakoribb (20/36 beteg). A 2-es típusban (8/36 beteg) az intra- és extrahepaticus epeutak is érintettek. A 2a altípusban (6/36) az intrahepaticus szűkületek kiterjedtek és prestenoticus tágulatok kísérik, míg a 2b altípusban (2/36) szintén kiterjedt intrahepaticus szűkületek láthatók, dilatatio nélkül. Ez utóbbira a „hervadó fa” kifejezést is használják. A 3-as típusban (4/36) a stenosis a hilaris részt és a distalis choledochust, míg a 4-es típusban (4/36) kizárólag a hilaris részt érinti. Az 1-es típust elsősorban PDCA-tól és CP-től, vagy distalis choledochus tumortól, a 2-es típust elsősorban PSC-től, a 3-as és 4-es típust Klatskin tumortól kell elkülöníteni. (21)

A betegség prevalenciája a mai napig nem tisztázott, de úgy tűnik egy Japán vizsgálat alapján, hogy férfiakban gyakrabban fordul elő (3,3 férfi: 1 nő) és az átlag életkor az IgG4-sclerotizáló cholangitis megjelenésének 69,3 év (47,6-87,4). (18) Az intrahepaticus cholangiopathia diagnózisát szövettannal kell igazolni és/ vagy a kortikoszteroidokra adott jó válaszkészség bizonyító erejű lehet. (18)

1.1.3. Ritka okok

Primer, vagy secunder érsérülés okozhat epeúti szűkületet, ami legtöbbször az a. hepatica obstructiojával, vagy vasculitis talaján kialakult ischaemiával kapcsolatos. (9)

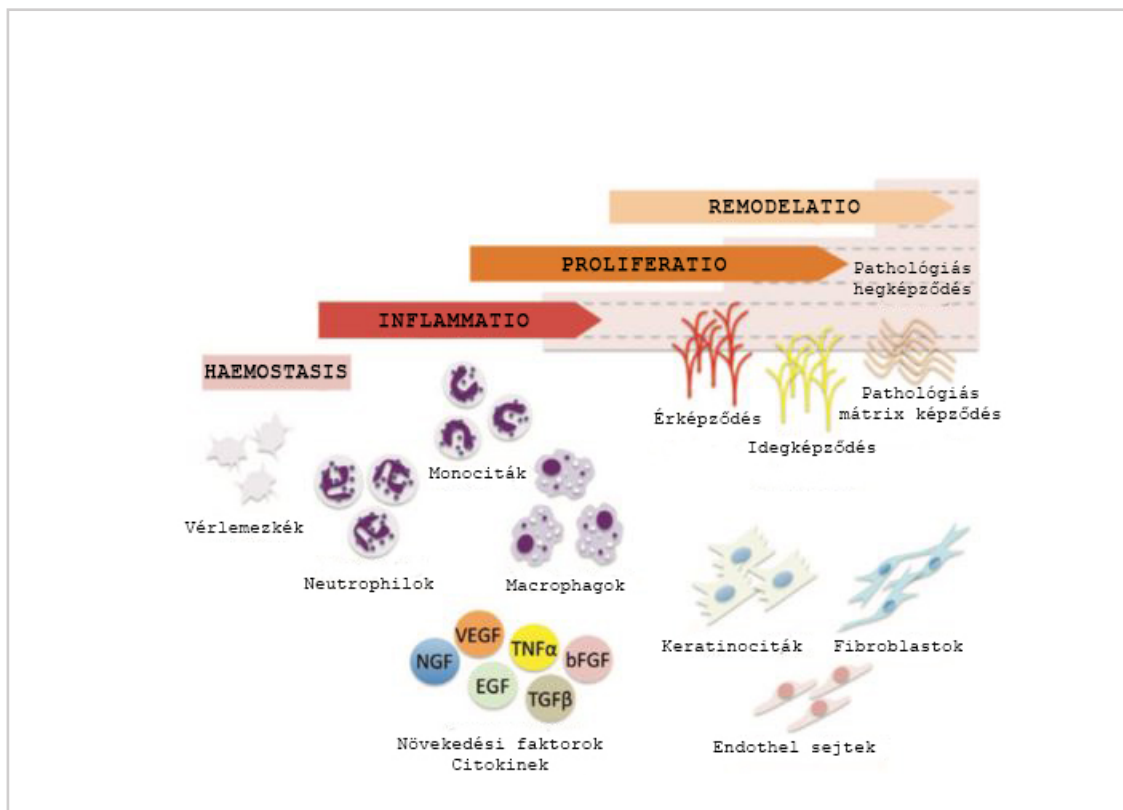
A parazita infekciók közül a kelet-Ázsiában előforduló, *C. sinensis* emelendő ki, amelyek a mótelyek (Trematodák) csoportjába tartoznak és az emberi epeutakban élősködnek. (18) Dél-kínában az incidenciája megközelíti a 70 %-ot és ezen endémiás területeken olyan biliaris komplikációkat okozhat, mint intrahepaticus kövek, visszatérő epeúti kövesség, cholangitis, cirrhosis, pancreatitis és cholangiocarcinoma. (18)

A biliaris tuberculosis szintén nagyon ritka előfordulású és az esetek többséget Ázsiában írták le. (18) A klinikai megjelenése nem specifikus, legtöbb esetben az ok a műtét utáni szövettani diagnózisból derült ki, amely a *Mycobacterium tuberculosis* fertőzést igazolja. (18)

1948-ban egy argentin sebész, Pablo Luis Mirizzi írt először a cholecystitishez és cholelithiasishoz társuló „ductus hepaticus szindrómáról”, amely háttérében leggyakrabban epeúti kövesség áll. (22) Csendes és munkatársai V kategóriát határoztak meg, 1. típus: ductus cysticusba, vagy epehólyag infundibulumába impaktálódott kő okozta külső kompresszió, II. típus: az epeút 1/3-át érintő cholecystobiliaris fistula (cholecysto-choledochalis, vagy cholecysto-hepaticus), III. típus: a ductus 2/3-át érintő fistula, IV. típus: cholecystobiliaris fistula az epeút teljes obstrukciójával, V. típus: cholecystoenteralis fistula más Mirizzi-vel együtt. (22) Ez akkor vezethet epeúti strictúrához, amennyiben chronicus pancreatitishez, és közös epevezeték chronicusan fennálló nyomásához és fibrosishoz társul. (9)

1.2. Jóindulatú epeúti szűkület pathophysiologiája

A szűkület heges alapú, vagyis háttérben inflammatorikus reakció szerepel, nem specifikus chronicus gyulladással és következményes transmuralis fibrosissal. Az inflammatorikus reakció során a macrophagok masszív aggregációjának köszönhetően növekedési faktorokat szintetizálnak és szekretálnak nagy mennyiségben, ez jelentős fibroblast proliferációval és kollagén szintézissel, valamint lerakódással jár. Ez hypertrophiás heghez, valamint következményes luminalis obstructiohoz vezet. (23) (3. Ábra)



3. Ábra. Pathológias hegképződés. (23) Amelyet elhúzódó és erőteljesebb inflammatorikus fázis jellemez szabálytalan citokin felszabadulással és ezt követően késleltetett gyógyulási válasszal. VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor, TNF α : tumor necrosis faktor α , bFGF: fibroblas növekedési faktor, NGF: idegnövekedési faktor, EGF: epidermális növekedési faktor, TGF β : transzformáló növekedési faktor β

A hegképződés különbözőképpen iniciálódhat. Iatrogen sérülés esetén a rossz gyógyulási hajlam a mucosa chronicus inflammatioja révén vezet hegképződéshez, inflammatorikus oknál a chronicus pancreatitisnél látható inflammatio okozta periductalis fibrosis

következménye, míg IgG4 cholangiopathiában a pontos mechanizmus nem tisztázott, valószínű a rendellenes veleszületett és szerzett immunitás, a T- és B-sejtek csökkent válasza vezet végül stricturához.

1.3. Jóindulatú epeúti szűkület diagnózisa

A BBS gyanújának bebizonyításához szükség van a beteg anamnézisének az ismeretéhez, ez már maga a jóindulatú betegség típusát sokszor meghatározza. Abban az esetben amennyiben a kórtörténet kérdéses, vagy a malignitás kizárása szükséges, úgy a diagnózis szövettani igazolása elengedhetetlen.

A betegség fizikai tünetei nem specifikusak és változatosak lehetnek: fájdalom, sárgaság, cholangitis, viszketés, vagy májfunkciós enzim eltérések.

1.3.1. Laboratóriumi eltérések

Epeúti obstrukcióban az alkalikus foszfatáz (ALP) és a gamma-glutamil transzpeptidáz (GGT) emelkedett. Az ALP esetében a normál érték több mint háromszorosa pathognosztikus, melyet általában jelentős transzamináz enzim emelkedés nem kísér. (14) Elzáródásos sárgaság esetén a teljes bilirubin emelkedése döntően direkt komponens emelkedéssel jár. A májelégtelenség következményeképpen megnyúlt protrombin idő és INR szintén előfordulhat a laboratóriumi leletekben. (14)

1.3.2. Képalkotó módszerek

A képalkotók szerepe elengedhetetlen a szűkületek karakterisztikájának meghatározásában. Általánosságban elmondható, hogy mindegyik felsorolt kórforma esetében olyan képalkotó vizsgálatok szükségesek, melyek megfelelő anatómiai információval szolgálnak a szűkület optimális megoldását célzó beavatkozás kiválasztására.

1.3.2.1. Ultrahang

Jól használható az epeutak dilatatiojának meghatározására, és elsőnek választandó módszer, mégis a hasznosságát korlátozza, hogy a kiváltó ok helye és eredete gyakran nem vizsgálható és a prediktív értéke alacsony. (9) A szenzitivitása összefügg és emelkedik a sárgaság idejének és az obstructio mértékének növekedésével. (14) A biliáris dilatatio pontosságának meghatározásában 90 % feletti eredmények láthatóak. (9)

(4. Ábra)



4. Ábra. BBS ultrahang képe. (7)

Mérsékelt intrahepaticus epeúttágulattal és közös ductus hepaticus tágulattal (nyíl), a közös epevezeték proximalis szakasza hirtelen elkeskenyedik. BBS (benign biliary stricture): jóindulatú epeúti szűkület

Előnye, hogy a vizsgálat könnyen kivitelezhető, gyors és ionizáló sugárzástól mentes, így terhességben és kontrasztanyag érzékenység esetén is biztonságosan használható. (14) Kiemelendő, hogy a vizsgálat korlátlanul ismételhető a beteg megterhelése, veszélyeztetése nélkül, így amennyiben gyanú van arra, hogy az addigi klinikai vélemény esetleg mégsem helyes, akkor ez a legkönnyebben, legegyszerűbben ismételhető eljárás. Segíthet elkülöníteni, hogy az elváltozás intrahepaticus, vagy extrahepaticus eredetű-e és az epeúti kövesség detektálásában jól használható a magas szenzitivitása miatt. (14)

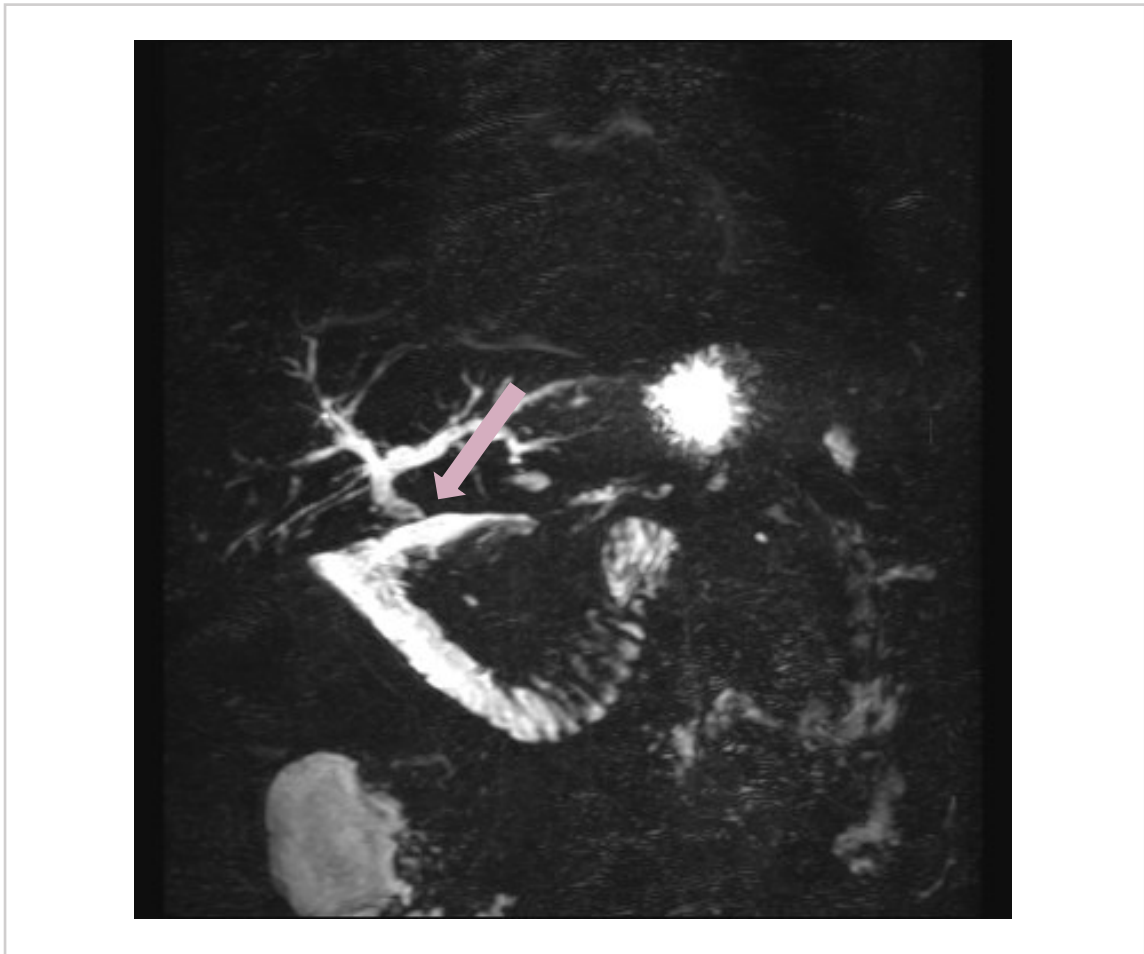
1.3.2.2. Computertomographia (CT)

Multifázisos kontrasztanyag CT vizsgálat fontos szerepet tölt be a kórkép differenciáldiagnózisában, mégis csupán a radiológiai leletre hagyatkozni nem lehet, főleg, ha az epeúti strictura focalis jellegű és a közös szakaszt érinti. (24)

Alapvetően a jóindulatú elváltozások általában sima határuak kúpos szegélyekkel, szabályos, rövid szegmentális szűkületek képében jelennek meg. Kóros nyirokcsomó jelenléte vagy hiánya eldöntheti a kérdéses diagnózist. (9, 24)

1.3.2.3. Mágneses rezonanciás cholangiopancreaticographia (MRCP)

Az epeutak vizsgálatára hamar elterjedt, mivel a környezetétől elkülönülve T2 súlyozású felvételeken az epe magas szignál intenzitást mutat és ezért a biliáris ágrendszer feltérképezhető. (5. *Ábra*) A kivizsgálási algoritmusban az elmúlt időszakban teljesen kiváltotta az invazív jellege miatt diagnosztikus célból nem ajánlható ERCP-t. (14) Az MRCP vizsgálatával detektálhatjuk a strictura jelenlétét, magasságát, intraductalis kövek ábrázolódhatnak (akár 2 mm nagyságúak is) és kizárhatjuk a környező térfoglalás meglétét. (9) Az MRCP szenzitivitása mégis 30-98% közötti értéket mutat és a beteg intenzív közreműködését igényli. (9, 14)



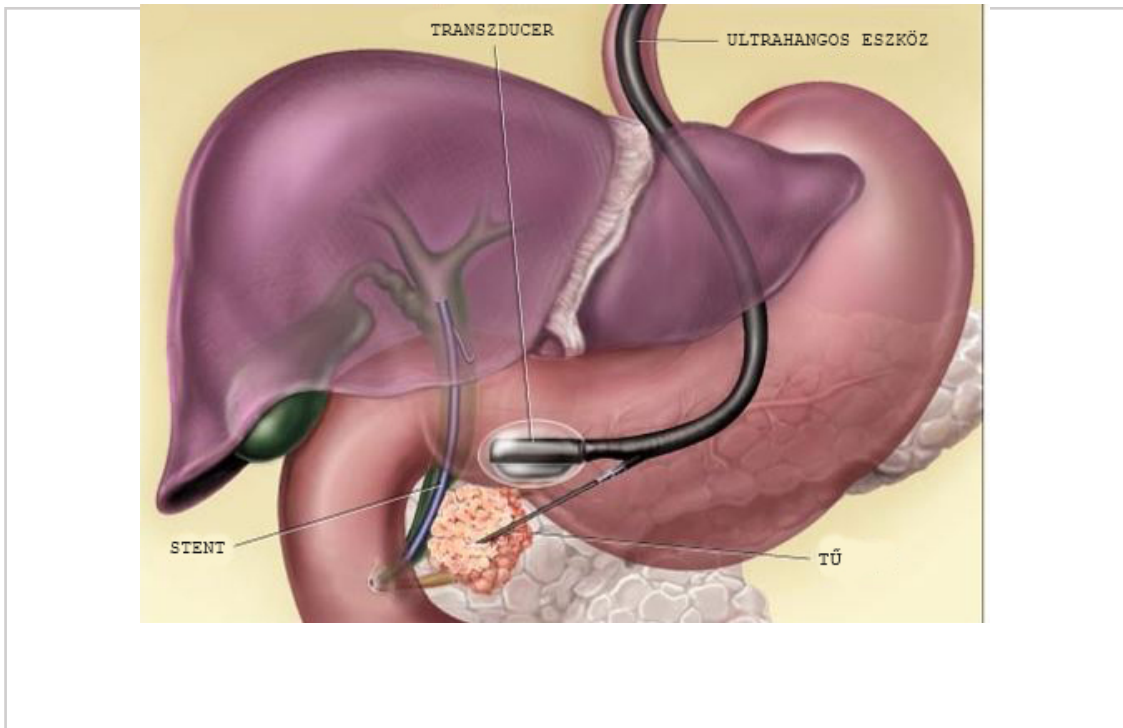
5. *Ábra.* Jóindulatú epeúti szűkület MRCP képe, a nyíl a szűkületre mutat (saját anyagunkból, SE I. sz. Sebészeti Klinika). A beteg anamnézisében chronicus pancreatitis miatt több alkalommal műtét (felfürásos cysto-duodenostomia, Vater papilla kettős plastica, Wirsung recanalisatio), majd Frey műtét a pancreas fej partialis resectiójával és pancreatojejunostomia készítésével, illetve epehólyag eltávolításával. MRCP (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography): Mágneses rezonanciás cholangiopancreatographia.

1.3.2.4. Endoszkópos ultrahang (EUS)

Tipikusan az extrahepaticus stricturák megítélésére használható. Az epeúti fal diffúz megvastagodásának képe legtöbbször jóindulatú megbetegedésben jelentkezik, de előfordulhat primer sclerotisalo cholangitis, IgG4-hez köthető cholangiopathiában, vagy cholangiocarcinoma esetén is. (25)

Azokban az esetekben, amelyekben a képalkotók nem tudnak egyértelmű diagnózishoz vezetni, az endoszkópos ultrahangot ki lehet egészíteni FNA-val, vagy core biopsziával.

(6. Ábra)



6. Ábra. Endoszkópos ultrahang vezérelt biopsia képe egy hasnyálmirigyben elhelyezkedő elváltozásból. (26)

Az EUS vezérelt intervenciók száma növekszik, mégis napjainkig a legnagyobb problémát a megfelelő eszközök hiánya jelenti. (27) Ez a vizsgálat akár kiegészítve ERCP-vel, akár anélkül közel 97%-os szenzitivitást és 88%-os specificitást mutat a benignus epeúti szűkületek differenciáldiagnózisában. Az endoszkópos ultrahang kombinálható biliaris drainage-val (EUS-BD), amely nem rutin eljárás, de amennyiben sikertelen, vagy nehezen kivitelezhető az ERCP, két indikációs köre lehet jelenleg: az egyik az epeúti kövesség, a másik pedig az epeúti strictura. (27) Ennek az intervenciónak két formája van: transpapillaris (vagy transanastomoticus), vagy transmuralis biliaris drainage. Kontraindikációt képez a biliaris ágrendszer rossz vizualizációja, érmalformáció, súlyos coagulopathia, vagy a masszív ascites.

1.3.2.5. Hepatobiliaris scintigraphia (HIDA, BrIDA)

Ez egy izotópos vizsgálat összefoglaló neve többféle radiofarmakonnal, amely az epe el- és kiválasztásának dinamikájáról is ad információt, így az anastomosisok épségét, illetve epeúti sérülés meglétét vizsgálhatjuk vele, ezért ez a vizsgálat az obstructio helyzetének és dignitásának meghatározására kevésbé alkalmas. (14) A Technécium Tc 99 m mebrofenin (BrIDA) magas szenzitivitást és specifitást mutatott biliaris komplikációk kiszűrésében orthotopicus májtranszplantációs esetekben, amennyiben a teljes bilirubin < 5 mg/ dl alatti. (28)

1.3.2.6. Endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP)

Kontrasztanyag használatát követően a duodenoscoppal vizsgálhatóvá válnak az epeutak és a hasnyálmirigy vezetékei. A különböző egyéb vizsgálati modalitások fejlődésével a diagnosztikus javallathoz túlságosan invazív ERCP-nek elsősorban terápiás értéke van. (29)

1.3.2.7. Percutan transhepaticus cholangiographia (PTC)

Képerősítő alatt kontrasztanyag használatával láthatóvá válik a biliaris ágrendszer. Diagnosztikus és terápiás céllal is alkalmazható. Distalis epeúti elzáródás esetén elsődlegesen ERCP elvégzése javasolt, mely megváltozott anatómiai viszonyok, vagy hilaris szűkület esetén is, megfelelő tapasztalattal rendelkező centrumokban elfogadható siker rátával végezhető, de sikertelen ERCP esetén ugyanakkor percutan elérés indokolt. (30) A PTC magasabb invazivitása miatt elsősorban ERCP-vel nem elérhető epeúti viszonyok (pl. Roux-Y szerinti hepatico-jejunostomia vagy Billroth II szerinti gyomorresektio után) esetén alkalmazzuk. Ugyanakkor hilaris szűkületeknél az ERCP-hez képest magasabb „siker ráta” miatt elsődlegesen választandó. Sikertelen ERCP esetén az elzáródásos sárgaságban ultimum refugium jelleggel hasonlóképpen segítséget nyújt. (31)

1.3.2.8. Intraductalis cholangioscopia (Spyglass)

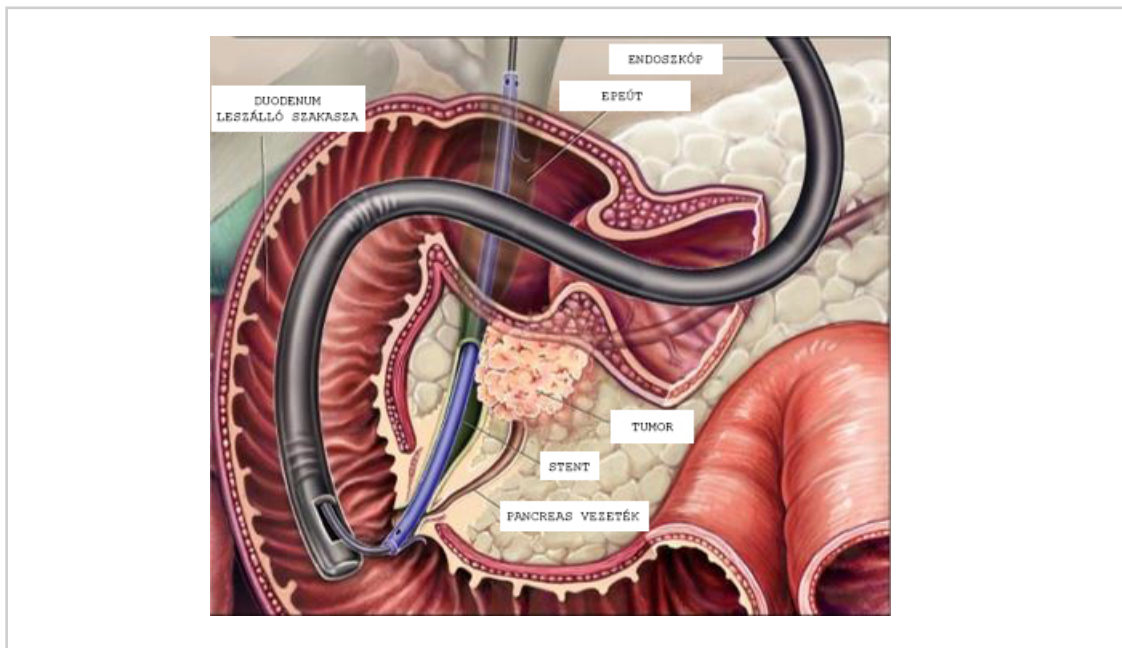
A Spyglass egy intraductalis cholangioscopia, mely endoszkópon keresztül, egy endoszkópos vizsgálóval teszi lehetővé az epeúti szűkületek megtekintését, célzott mintavételét, így a szűkületek dignitásának vizsgálatában világszerte nélkülözhetetlen eszközzé vált és a leginkább tanulmányozott eszközök közé tartozik. Potenciális alkalmazási területei: bizonytalan dignitású strictura primer sclerotisalo cholangitisben, vagy ettől függetlenül, MRCP és ERCP képalkotókkal igazolt kontúr egyenetlenség, laesio biopsia nem- diagnosztikus ERCP után, epeúti intraductalis tumorok preoperatív lokalizációja, post-transzplantációs biliaris stenosis feltérképezése biopsiája, intraductalis mucinosus neoplasia diagnózisa, cytomegalovírus, gomba és parazita infekciók diagnosztikus megítélése, hemobilia tanulmányozása. (32) Terápiás köre szintén igen széles spektrumú: sikertelen ERCP-vel kivitelezett kőextractiot követő epeúti kövek kezelése, II típusú Mirizzi szindrómában a sebészet alternatívája, ductus cysticus stentelése, cholangiocarcinoma photodinamiás kezelése és intraductalis mucinosus neoplasia photocoagulatioja Argonnal. (32) Egy 2020-as koreai tanulmányban a Spyglass-t nehezen eltávolítható közös epevezetékben elhelyezkedő kövek extractiojára és átmeneti biliaris stentelésre, míg a londoni Guy's and St. Thomas' Hospital munkatársai egy proximalisan migrált biliaris stent eltávolítására használta. (33, 34)

1.4. Jóindulatú epeúti szűkület terápiás megoldásai

Az epeúti decompressiót endoszkópos-, vagy percutan transhepaticus technikával, illetve sebészi úton érhetjük el. A terápiás megoldásokat összevetve, egyik sem biztosít végleges, hosszútávon is eredményes megoldást. A sebészi megoldás definitív lehet, de az esetek 17 %-ában restenosis alakul ki 40 hónapon belül és gyakran a társbetegségek ellenjavallják a műtéti beavatkozást. (2) Az endoprothesis elzáródása – a használt stent fajtájától függően - 3-12 hónapon belül bekövetkezhet és az eltávolítását követően is számolhatunk 17 %-os restenosis aránnyal. (2)

1.4.1. Endoszkópos terápia

Az endoszkópos megközelítés előfeltétele, hogy a major papilla elérhető legyen.



7. *Ábra.* ERCP vezérelt stent beültetés sematikus ábrája. (26) ERCP: endoszkópos retrográd cholangiographia

Amennyiben ez teljesül, abban az esetben a szűkület endoszkóposan tágítható, ha szükséges, majd stent hátrahagyását követően zárul a kezelés. (7. *Ábra*) A stent lehet műanyag (egy vagy több) vagy fémstent (SEMS, FCSEMS).

A stent beültetés morbiditása és mortalitása alacsony. (14) Mindegyik stent típusnak megvannak az előnyei, illetve a hátrányai, amelyet az alábbiakban részletezek.

1.4.1.1.Egyszeres/ többszörös műanyag stent

Az ideális műanyag stent olyan, amelyet egyszerű behelyezni, hatékonyan javítja a biliaris obstructio mértékét, nem záródik el és nem okoz sérülést az epeút-, vagy a duodenum falán. (35) Számtalan anyagú (polyethylén, polyurethan, polytetrafluoroethylén /Teflon/, és más műanyag polimerek), méretű (5-12 Fr) és hosszúságú (1-18 cm, vagy akár egyedileg gyártott termék) stent típus létezik, hogy ezeket a tulajdonságokat elérjék. (35) Kezdetben az egyszeres műanyag stentet használták a jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére, annak ellenére, hogy az elzáródás gyakran 3-4 hónapon belül bekövetkezik a stent kaliber („a nagyobb a jobb”) függvényében. (36)

Ennek a problémának a megoldására született a többszörös műanyag stent használata, amely javított az átjárhatósági eredményeken, mégis négy-öt endoszkópos intervenciót jelent egy megadott időintervallumon, körülbelül egy éven belül. (37) A legfrissebb európai ajánlás alapján a szűkületbe helyezhető maximum stent mennyiség javasolt 3-4 havonta egy évig. (38) Ezalatt sokszor akár 6 stent egymás mellé helyezésével érik el a megfelelő eredményt, amely technikailag nem mindig egyszerű, az ismételt beavatkozások nagyobb szövődmenyaránnyal is járnak. (37) **(8. Ábra)**



8. Ábra. Status post cholecystectomiam. Choledochus stenosis. Status post ERCP, EST, többszörös biliaris stentelés. ERCP, duplex biliaris stentelés. Az epeútban a stentek átmérője összesen 51 Fr. (Dr. Hritz István anyagából, SE I. sz. Sebészeti Klinika) ERCP: endoszkópos retrográd chonagiopancreatographia, EST (endoscopic sphincterotomy): endoszkópos sphincterotomia.

1.4.1.2. Fémstent

A fémstentek a késő 80-as, 90-es években váltak elérhetővé, elsősorban malignus epeúti stricturák kezelésére. Kezdetben rozsdamentes acélból készültek, míg manapság a legtöbb nitinolból. (35) Jelenleg nem bevont, részlegesen bevont (PCSEMS), vagy teljesen bevont (FCSEMS) fémstentek léteznek. A nem bevont fémstenteket jóindulatú epeúti strictura kezelésére nem használják, tekintettel arra, hogy irreverzibilis hyperplasiát okozva, lehetetlenné teszik az eltávolítását az epeút hámjába történő beágyazódás miatt. (9)

Teljesen bevont fémstentek (FCSEMS) a lágyszövet hyperplasia elkerülése érdekében egy membránnal vannak fedve, így könnyebben eltávolíthatóak, de a stent migrációs arány a szűkület etiológiájától és típusától függően elég magas lehet, akár 30-40%. (9, 37) **(9. Ábra)**



9. Ábra. Pancreatitis chronica. Stenosis choledochii. Status post ERCP et endobiliaris stent implantatio. Cholangitis acuta purulenta. ERCP, SEMS implantatio. (Dr. Hritz István anyagából, SE I. sz. Sebészeti Klinika) ERCP: endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia, SEMS (self-expandable metallic stent): öntáguló fémstent

1.4.2. Percutan transhepaticus terápia

A percutan módszert a legtöbbször abban az esetben alkalmazzák, amennyiben az ERCP sikertelen, vagy a sebészi beavatkozást követő anatómia nem teszi lehetővé a major papilla elérését (pl.: „magas” anastomosis- Roux-Y hepaticojejunostomia, korábbi duodenum stent). Kontraindikációt képez a multisegmentalis obstructio, a normál méretű epeút („nem dilatált” ductalis rendszer). Dilatált epeutak esetén a beavatkozás sikerességének aránya 90% feletti, míg nem dilatált esetekben ez az arány 65-80% közötti. (30) A fokozott vérzéses kockázatot mérlegelni kell a beavatkozás előtt. (30) PTC tervezését megelőzően a keresztmetszeti képek tanulmányozása segíthet eldönteni, hogy a jobb, vagy a bal lebeny szúrása előnyösebb, vagyis milyen anatómiai variánsú (ductalis drainage) a beteg. A beavatkozást „single shot” antibiotikum védelemben végezzük, illetve elengedhetetlen a coagulatio paraméterek ellenőrzése a beavatkozás előtt.

A major komplikációk aránya 2-10% között mozog, amelybe tartozik a sepsis, súlyos infekció (abscessus), epeúti sérülés/biloma, vérzés (subcapsularis haematoma, pseudoaneurysma), pneumothorax és halál. (30) A technikának a sikeressége és a szövődmény aránya egyenértékű az ERCP-vel. (39) A beavatkozást legtöbbször a jobb midaxillaris vonalból végezzük, de subxyphoideicus és bilateralis megközelítés is létezik. Lokális érzéstelenítést követően a costophrenicus sulcustól caudalisan bevezetjük a 21, vagy 22 Gauge méretű tűt intercostalisan és kontrasztanyagot injektálunk a tű hátrahúzása közben. Az epeutak és a szűkület vizualizációját követően elvégezhetjük az epeúti szűkület ballonos tágítását, vagy ezt kiegészíthetjük stent beültetéssel. Azonban stent elzáródás esetén, más út hiányában, a stent eltávolítása sokszor lehetetlen feladat.

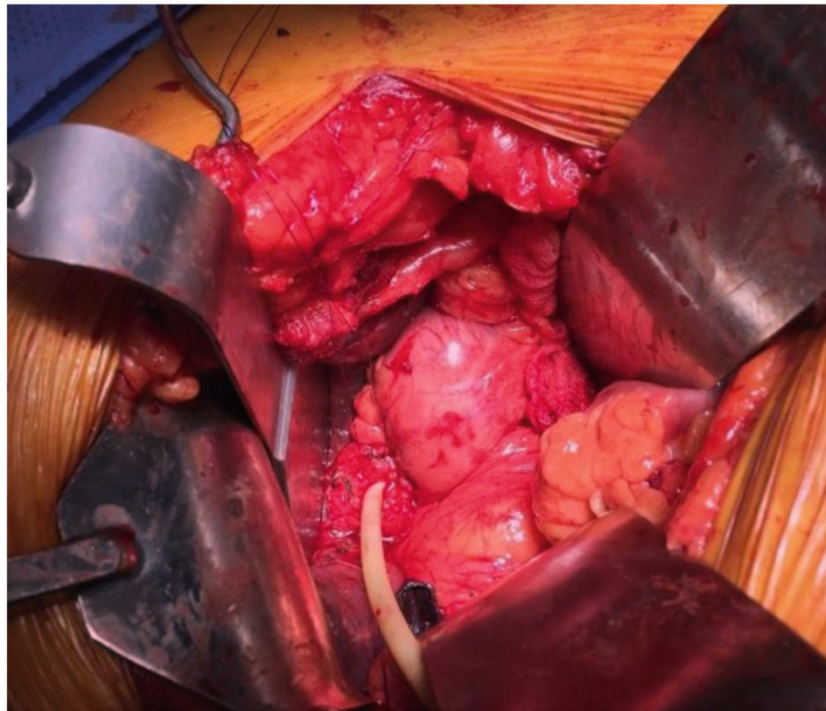
1.4.3. Sebészi megoldás

Az epeelfolyás biztosítása a bilo-enteralis folytonosság helyreállításával történik. Ez megvalósítható end-to-end anastomosissal, Roux-Y hepaticojejunostoma-, choledochojejunostoma- és choledochoduodenostoma képzésével. A rekonstrukció megválasztása a szűkület természetétől, kiterjedésétől és helyzetétől függ legtöbbször. (8) A sebészi beavatkozás sikerességét befolyásoló faktorok az alábbiak lehetnek: műtéti technika típusa, műtéti idő, érsérülés, anastomosis magassága, bármilyen egyidejű sepsis vagy cholangitis fennállása. (18)

Az epeúti rekonstrukciók előtt azonban meg kell említeni a chronicus pancreatitis megoldásaként alkalmazott Frey műtétet, tekintettel arra, hogy három általunk kezelt beteg anamnézisében is ez a műtéti típus szerepel. Ez a parenchyma kímélő eljárás elsőként a makacs fájdalmat és a lokális szövődmények (elsősorban epeúti szűkület) megoldását célozza chronicus pancreatitisben szenvedő betegeknél. Frey a pancreasfej körülírt enucleációját hosszanti pancreatico-jejunostomiával kombinálta (Partington-Rochelle szerint). Ez a beavatkozás különösen alkalmas kisebb feji gyulladásos massa és a pancreasvezeték obstrukciójának együttes fennállásakor. (19)

1.4.3.1. Rekonstrukció end-to-end anastomosissal

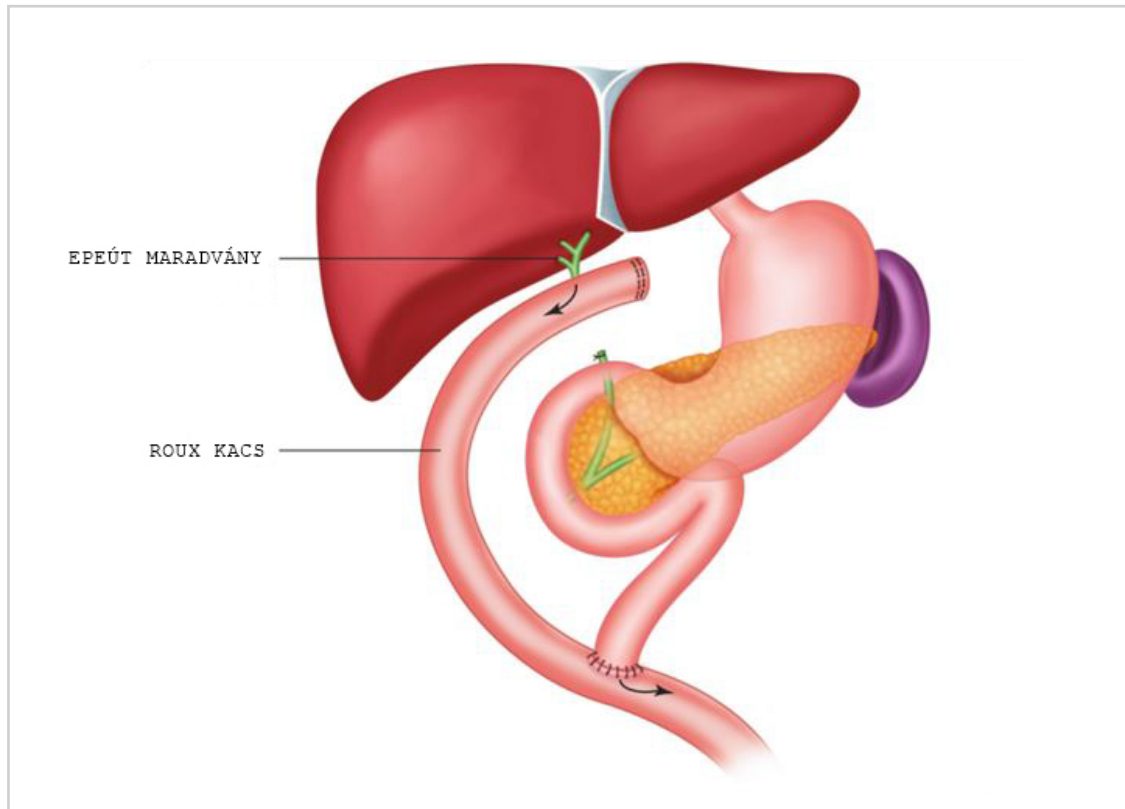
A nagy feszülés, illetve az Oddi sphincter spasmusa által kiváltott epeúti nyomásfokozódás miatt ezt a típusú rekonstrukciót igen ritkán lehet elvégezni, mégis ez a típus az, ami a leginkább megközelíti a fiziológiás állapotot. (40) A körkörös varrat megfelelő sínezését a későbbi szűkületek elkerülése érdekében biztosítani kell, azonban így is magas reocclusioval kell számolni, mely akár a 40-50 %-ot is elérheti. (41) Az epefolyás veszélye miatt primer ductus choledochus varrat készítésekor célszerű a varrat nyomás alóli tehermentesítése ductus cysticus drainnel, vagy Kehr drainnel, amelynek vége beér a közös epevezetékbe, a másik vége a külvilágba vezet. (40) **(10. Ábra)**



10. Ábra. Közös epevezeték rekonstrukcióját követően a Kehr cső intraoperatív képe.(42)

1.4.3.2. Roux-Y hepatico-jejunostomia/ choledocho-jejunostomia

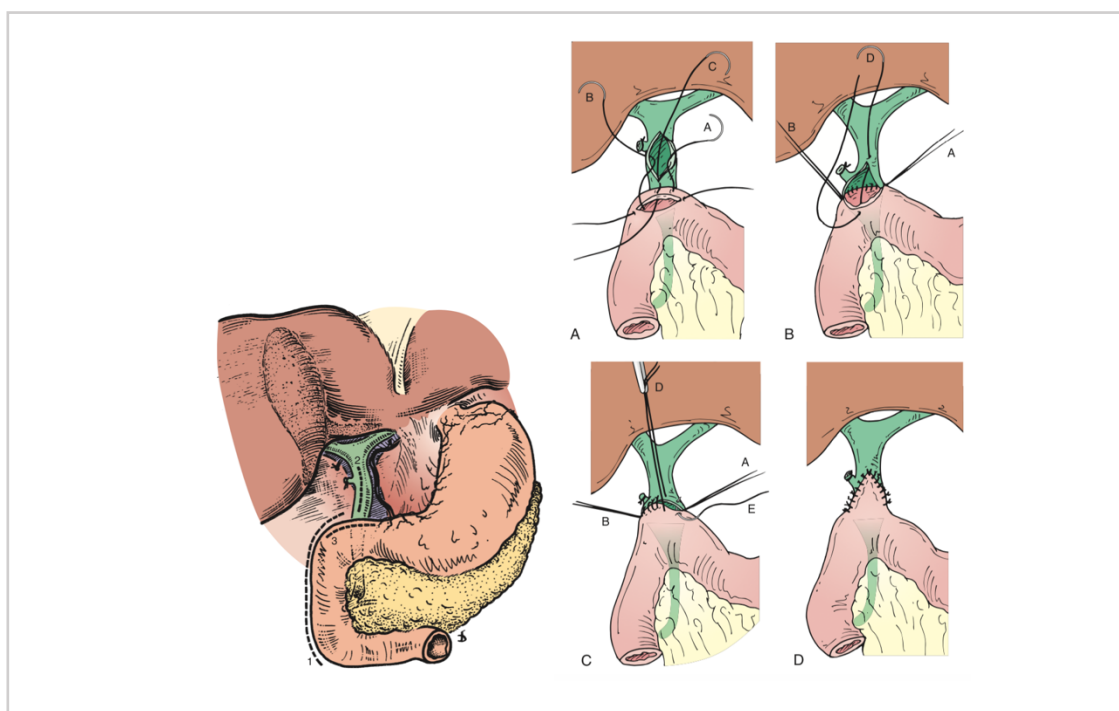
Az epe deviálására Roux kacs kerül izolálásra. A kacsot lehet retro- vagy antecolicusan (varrógép segítségével, vagy kézzel) lezárni. Ezt követően a lezárt kacs oldalán az epeúti szájadéknak megfelelő nyílás ejthető és elkészíthető az anastomosis. A talpanastomosis a colon transversum alatt kerül kialakításra. Gondoskodni kell róla, hogy a Roux-kacs epeutakhoz menő szára minimum 40 cm legyen. (43) A Roux-Y hepaticojejunostomia a legjobb rekonstrukciós megoldás, ami biztonságos és jó eredményű eljárás, amennyiben egy tapasztalt sebész végzi. (8) *(11. Ábra)*



11. Ábra. Roux-Y hepatico-jejunostomia sematikus ábrája. (42)

1.4.3.3. Choledocho-duodenostomia

Egyszerűen elkészíthető, a beteg számára a legkevésbé megterhelő műtéti típus. Megfelelő indikációs körben szövődmények ritkán fordulnak elő, a gyógyulás gyors. Residualis-, vagy újraképződött kő az anastomosison keresztül kiürülhet. Az egyszerűbb és gyorsabb technikának köszönhetően elsősorban rövidebb életkilátású betegek körében és malignus esetekben alkalmazzuk. Hátránya viszont az, hogy kiiktatjuk a Vater papillát és a duodenum szelep nélkül találkozik a choledochussal, növelve a recidív cholangitisek és a következményes epeúti szűkületek arányát. (40) **(12. Ábra)**



12. Ábra. Choledocho-duodenostomia sematikus ábrája. Jelölés nélküli képen a mobilizációt követő incisio nyílások. A-D. Az anastomosis elkészítésének technikája lépésről-lépésre. (44)

A technikailag legegyszerűbb side-to-side choledochoduodenostomia fő veszélye a Sump szindróma, amely oka nagy valószínűséggel visszavezethető az anastomosis mechanikai problémájára. Enteralis reflux eredményezte chronicus inflammatio, irritatio, chronicus abdominalis fájdalom, pancreatitis, májtályog és visszatérő cholangitis képében jelentkezhet. (45) Minimál invazív sebészeti beavatkozások jóindulatú epeúti szűkületek esetén szintén szóba jöhetnek, relatív magas komplikációs arányokkal.

Egy 20 betegről szóló 2012-ben megjelent tanulmány alapján a laparoscopos choledochoduodenostomia konverziós aránya 25 %, morbiditás 30 %, hosszútávú siker ráta 95 % volt. (45) Ebben a tanulmányban egy esetben robot asszisztált anastomosist készítettek, amely újabb fejezetet nyithat a laparoscopos epeúti sebészetben.

1.5. Új eljárások a jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére

Makacs szűkületek kezelésére különböző kis betegszámú tanulmányokat találhatunk, mint például mágneses anastomosis kompressziós terápia (46), intraductalis radiofrekvenciás ablatio (47), és a biodegradábilis stentek alkalmazása. (48) Bilioenteralis strictura kezelésére a percutan transhepaticus cholangioscopia alkalmazása alternatív megoldás lehet a többlépcsős előkészítés ellenére. (16) Természetesen ezen technikák további vizsgálata szükséges ahhoz, hogy a terápiás modalitások közé kerülhessenek.

1.6. Kezelési algoritmusok összehasonlítása

2. Táblázat. Kezelési algoritmusok összehasonlítása.

TERÁPIA	ELŐNY	HÁTRÁNY	TERÁPIA ETIOLÓGIA ALAPJÁN
ENDOSZKÓPOS/ PERCUTAN EGYSZERES MŰANYAG STENT	<ul style="list-style-type: none"> EGYSZERŰ BEHELYEZNI NEM OKOZ SÉRÜLÉST AZ EPEÚT-, VAGY A DUODENUM FALÁN 	<ul style="list-style-type: none"> REOCLUSIOS ARÁNY MAGAS RENDSZERES STENT CSERE SZÜKSÉGES 	<ul style="list-style-type: none"> TX KÖVETŐ KORAI AS +/- BALLON DILATATIO (11)
ENDOSZKÓPOS/ PERCUTAN TÖBBSZÖRÖS MŰANYAG STENT	<ul style="list-style-type: none"> HATÉKONY NAGYOBB KALIBER ÉRHETŐ EL ÖSSZESEN NEM OKOZ SÉRÜLÉST AZ EPEÚT-, VAGY A DUODENUM FALÁN 	<ul style="list-style-type: none"> TÖBBSZÖRÖS INTERVENCIÓ A SZÜKSÉGES KALIBER ELÉRÉSÉHEZ TECHNIKAILAG NEM MINDIG EGYSZERŰ ISMÉTELT BEAVATKOZÁSOK MIATT NAGYOBB SZÖVŐDMÉNY. ARÁNY RENDSZERES STENT CSERE SZÜKSÉGES 	<ul style="list-style-type: none"> TX KÖVETŐ KÉSŐI AS +/- BALLON DILATATIO (11) CP ALTERNATÍVA (18) PSC +/- BALLON (8)
ENDOSZKÓPOS/ PERCUTAN FCSEMS	<ul style="list-style-type: none"> LÁGYRÉSZ HYPERPLASIA ELKERÜLÉSE ÉRDEKÉBEN MEMBRÁNNAL VAN FEDVE KÖNNYEBBEN ELTÁVOLÍTHATÓ TECHNIKAILAG EGYSZERŰBB BEHELYEZNI, MINT A TÖBBSZÖRÖS MŰANYAG STENTET NAGYOBB STENT ÁTMÉRŐK ELÉRHETŐK 	<ul style="list-style-type: none"> MIGRÁCIÓS ARÁNY MAGAS (30-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> >6MM AS TX UTÁN (11)
PERCUTAN BALLON DILATATIO	<ul style="list-style-type: none"> DILATÁLT EPEUTAK ESETÉN A BEAVATKOZÁS SIKERESSÉGÉNEK ARÁNYA 90% FELETTI, MÍG NEM DILATÁLT ESETEKBE EZ AZ ARÁNY 65-80% 	<ul style="list-style-type: none"> FOKOZOTT VÉRZÉSES KOCKÁZAT MAJOR KOMPLIKÁCIÓK ARÁNYA 2-10% KÖZÖTT MOZOG, AMELYBE TARTOZIK A SEPSIS, SÚLYOS INFÉKCIÓ (ABSCESSUS), EPEÚTI SÉRÜLÉS/ BILOMA, VÉRZÉS (SUBCAPSULARIS HAEMATOMA, PSEUDOANEURYSMA), PNEUMOTHORAX ÉS HALÁL 	<ul style="list-style-type: none"> TX KÖVETŐ NAS (11) PSC (8)
SEBÉSZI	<ul style="list-style-type: none"> HATÉKONY MEGOLDÁS HOSSZÚTÁVON IS 	<ul style="list-style-type: none"> KONTRAINDIKÁCIÓT KÉPEZ: SÚLYOS KISÉRŐBETEGSÉGEK MALNUTRITIO TOXICUS (ALKOHOLOS) HEPATOPATHIA PORTALIS HYPERTENSIO 	<ul style="list-style-type: none"> TX KÖVETŐ KÉSŐI AS ALTERNATÍV KEZELÉSE (11) TX NAS (11) LC OKOZTA AS (HEPATICOEJUNOSTOMIA) (8) BE AS (16) CP (18) PSC (8)

TX: transzplantáció, AS: anastomosis strictura, NAS: nem-anastomosis strictura, LC: laparoscopos cholecystectomy, BE: bilioenteralis, CP: chronicus pancreatitis, PSC: primer sclerosans cholangitis

1.7. Heg pathophysiologiája

A sebgyógyulás fázisai a következők: inflammatio, proliferatio és a remodellatio. A fázisok között nagyfokú átfedés van, annak ellenére, hogy általában ezek külön vannak tárgyalva. A következő faktorok befolyásolják a sebgyógyulási fázisok idejét és hosszát: ischaemia, életkor, tápláltság, irradiatio, dohányzás, szisztémás megbetegedés (pl.: diabetes mellitus), kontamináció, infekció, kiszáradás és az életképtelen, vagy necroticus szövet mennyisége a sebben. Inflammatorikus fázis: a sérülés idejében kezdődik azzal, hogy a véralvadási kaszkád aktiválódik és citokinek szabadulnak fel, ami a sebben chemotaxist és nem specifikus immunsejteket (például: macrophagok és neutrophilok) stimulál korai debridement céljából. (1) 48-72 órával később az inflammatorikus fázis proliferációs fázissá alakul, ami 3-6 hétig tart. (1) A sebbe vonzott fibroblastok granulációs szövetet képeznek, amely prokollagénből, elasztinból, proteoglycanból és hyaluronsavból áll és az érbenövés strukturális vázát szolgáltatja. (1) Amint a physiológiás sebösszehúzásért felelős myofibroblastok és myofilamentumok (α -SMA, desmin) bezárják a sebet kezdetét veszi a végső fázis, amely több hónapig is eltarthat. (1) Molekuláris szinten számos szignálmolekula vesz részt a sebgyógyulás szabályozásában: növekedési faktorok (TGF- β , PDGF, vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)), mitogén-aktiválta protein (MAP) kináz, mátrix metalloproteinázok (MMPs) és metalloproteinázok közti szöveti inhibitorok (TIMPs). (1) A különböző fázisok effektorai ezen szabályzó molekulák közül még nem teljesen egyértelműen meghatározottak, de az ismert, hogy ezen komplex folyamat kisiklása kóros hegeképződéshez: hypertophiás-, keloidos heghez vezet. (1)

1.8. Hegesedés kezelésének elvi lehetőségei

Kóros hegek kezelésére számos effektívnek bizonyult terápia létezik az irodalomban. A hypertrophias, keloidos hegek kezelésében bevett módszer a direkt sebészi kimetszés és műtét utáni sugárkezelés, cryoterápia és lézer terápia. (23) Ennek a módszernek az alapja, a kóros sejtek és az extracellularis mátrix direkt eltávolítása.

Szilikon tapasz bevett módszer a hypertophiás hegek prevenciójában, mert csökkentik a felszínre ható feszülést és nedves mikrokörnyezetet biztosítanak a sebnek. (49)

Szteroid tapasz az inflammatio visszaszorításán keresztül hat, és 24-48 óra után cserélni kell. Hatásos lehet a már kialakult heg kezelésére, vagy amennyiben ismert a hypertophiás hegeképződés az adott beteg esetében, úgy multimodális terápia keretében. (49, 50) Ismert és elérhető formái: Flurandrenolid tapasz (Cordan[®] tapasz), fludroxy-cortid tapasz (Drenison[®] és Haelan[®] tapasz), betamethason valerát tapasz (Betaflam[®]) és deprodone propionát tapasz (Eclar[®] tapasz). (49)

A kompressziós terápiák szintén hatásosak, az egyik teória szerint az sebben lévő erek occlusioja, ezáltal az inflammatorikus szignálok gátlása (nem tudnak felszabadulni) révén, míg a másik a seb stabilizálása és ezáltal az inflammatio visszaszorításán keresztül hat. (49)

A sebészi terápia a feszülés csökkentésén keresztül hathat a hypertrophias heg keletkezése ellen. Amennyiben a heg kicsi, akkor meg lehet kísérelni a kimetszését radioterápiával kiegészítve, amennyiben a feszülés áll fenn úgy érdemes alternatív megoldást keresni a zárásra. (50) A Z-plasztika során az erővonalak megváltoztatása révén ideálisabb metszésirányt érhetünk el, ugyanez vonatkozik a hullámos, vagy zigzag-os vonalvezetésre. Amennyiben a hiány nagysága eléri a pótlás mértékét, úgy teljes vastag bőrt, vagy lebenyes fedést kell alkalmazni. A helyi, vagy regionalis lebenyek alkalmazása ajánlatos nagy feszülés fennállása esetében is, mivel a lebeny magától tágul, műtétet követő kontraktúrára nem hajlamosak.

Szteroid injekció a heg kezelésében gold-standardnak számít. Triamcinolone egy bevett intralaesionalisan használható szteroid, amely a fibroblast proliferáció és kollagenáz inhibitor gátlásán és a csökkent kollagén szintézisen keresztül fejti ki a hatását. (51) Mellékhatásai az alábbiak lehetnek: bőratrophia, teleangiectasia, hypopigmentatio, ezek előfordulását a dózis csökkentésével elkerülhetjük. (51) Az ideális dózis 5-10 mg / kezelés, amelyet 1% Lidocain oldattal higíthatunk és a beadási fájdalmat az anyag felmelegítésével mérsékelhetjük. (49)

Az intralaesionalis kortikoszteroid hatását egyéb anyagokkal fokozhatjuk kombinált terápiában alkalmazva: 5-fluorouracil, pulzus festéklézerrel, illetve botox-al. (49, 52)

Léteznek továbbá citotoxikus anyagok, mint bleomycin-injektálás, 5-fluorouracil tetoválás, amelyekkel jó eredmények érhetőek el. (51)

Makacs, nagy kiterjedésű kóros hegek kezelésére mindenképpen kombinált terápiát érdemes használni: sebészi kimetszés és szükség szerinti rekonstrukció, majd radioterápia és szteroid tapasz. (50)

Legjobb tudomásunk szerint a fellelhető irodalmi adatok alapján ezidáig nem található publikáció percutan transhepaticus intramucosalis kortikoszteroid kezeléstről.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatunk célja, hogy a jelenleg elérhető terápiák hatékonyságát összevessük, továbbá kidolgozzunk egy új technikát, mely eredményes lehet a jövőben a jóindulatú epeúti szűkületek célzott terápiáját illetően, így javítva a kimenetetelt és a hosszútávú túlélést betegeink számára.

2.1. Az elérhető kezelési stratégiák összehasonlítása jóindulatú epeúti szűkületek esetén- metaanalízis

Célunk volt a különböző etiológiájú jóindulatú epeúti szűkületek eltérő módszerekkel- sebészet, percutan transhepaticus- és endoszkópos technika- történő kezelésének összehasonlítása a hosszútávú eredményesség tekintetében.

- 2.1.1. Jelen irodalmi adatok alapján a kórkép kezelésére legalkalmasabb módszer kiválasztása
- 2.1.2. A beavatkozások hosszútávú siker rátáinak összehasonlítása
- 2.1.3. A jelen terápiás modalitások között létezik-e olyan, amely alkalmatlannak mondható a kórkép kezelésére

2.2. Újszerű kezelési módszer kidolgozása és vizsgálata, előzetes tanulmány

Az irodalmi adatok feldolgozását követően igazolt innovációs igényre alapozva olyan új percutan transhepaticus módszer kidolgozását tűztük ki célul, amellyel nagy kockázatú, más beavatkozásra nem alkalmas betegeknél is hatékonyan lehet a jóindulatú epeúti szűkületek kezelését végezni. A módszer kidolgozását követően prospektív, nyílt, egy centrumban végzett klinikai vizsgálattal elemeztük a beavatkozás alkalmazhatóságát és eredményeit jóindulatú epeúti szűkületben szenvedő betegeknél.

- 2.2.1. kezelési stratégia kidolgozása
- 2.2.2. előzetes klinikai tanulmányban a betegadatokat és eredményeket összehasonlítása
- 2.2.3. A vizsgálat sikerességének megállapítása és a terápia létjogosultságára vonatkozó következtetések levonása

3. MÓDSZEREK

3.1. Metaanalízis

3.1.1. Keresési módszer

Minden megjelent cikket, amely valamilyen módon a jóindulatú epeúti szűkülethez volt köthető, kikerestünk három elektronikus adatbázisból (PubMed, Embase és Cochrane Library), amely manuális kereséssel nem volt kiegészítve a keresés kezdetekor. Az utolsó keresés 2016.02.28.-án történt.

Az angol kulcsszavak az alábbiak voltak: benign biliary stricture, bile duct stricture, benign biliary obstruction, chronic pancreatitis, post-cholecystectomy, biliary stricture, biliary anastomosis, stent, surgery. (Az adatbázisok kereséseit az alábbiak alapján szűkítettük: benign biliary stricture AND stent AND surgery, chronic pancreatitis AND stent AND surgery, benign biliary obstruction AND surgery, benign biliary stricture AND stent, benign biliary stricture AND surgery, chronic pancreatitis AND stent, chronic pancreatitis AND surgery, post-cholecystectomy AND stent, post-cholecystectomy AND surgery, biliary stricture AND surgery, biliary stricture AND stent, biliary anastomosis AND surgery, biliary anastomosis AND stent, bile duct stricture AND stent, bile duct stricture AND surgery). Csak angol nyelvű publikációkat vizsgáltunk és a 2000-es évnél régebbi endoszkópos cikkeket, tekintettel a rengeteg új endobiliaris stent térhódítására, nem számítottuk be a keresésbe. Más terápiás alternatívánál ilyen, az időre vonatkozó kritériumot nem használtunk. A publikációk szelektálását manuálisan végeztük.

3.1.2. Beválasztási kritérium

Az etiológiát tekintve csak a jóindulatú szűkületeket vizsgáltuk. A betegség típusai alapján chronicus pancreatitis, postoperativ strictura és iatrogen trauma szerepelt a folyóiratokban. Mindhárom terápiás alternatíva összehasonlításra került: sebészi, endoszkópos, percutan intervenció. Az összes alkalmazott stentet vizsgáltuk: egyszeres műanyag stent, többszörös műanyag stent, fémstent és teljes bevonatú fémstent.

A sebészi megoldások az alábbiak voltak: choledochoduodenostomia, choledochojejunostomia, hepaticoduodenostomia és hepaticojejunostomia.

Mind retrospektív, mind prospektív tanulmányok beválogatásra kerültek. Olyan publikációk kerültek kiválasztásra, amelyeknél legalább egy éves utánkövetéssel rendelkeztek minden beteg esetében, az intervenció befejeztét követően (stent végleges eltávolítása).

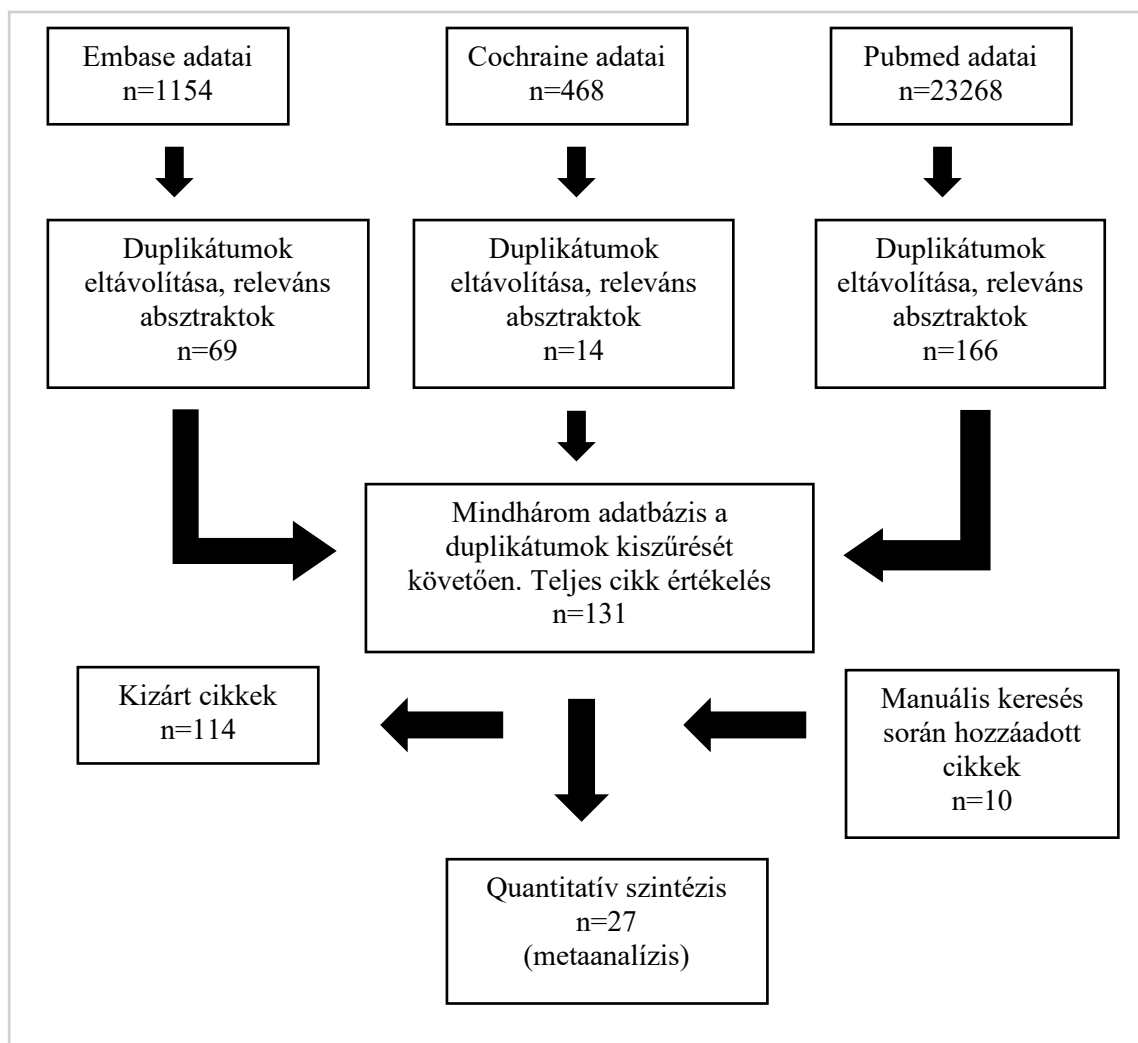
3.1.3. Kizárási kritérium

Minden olyan tanulmányt kizártunk, amelyben egy évnél kevesebb utánkövetési idő állt rendelkezésre. Kizártunk továbbá minden olyan cikket, ahol a teljes dokumentumot nem tudtuk elérni, így azt nem tudtuk értékelni. A transzplantáció utáni szűkületeket a műtét és a kezelés speciális jellegére való tekintettel szintén nem elemeztük.

3.1.4. Irodalom áttekintése, minőségértékelés, adatgyűjtés

Három kutató külön-külön végezte az irodalom átvizsgálását, amelynél a fent leírt beválasztási és kizárási kritériumok alapján szűkítettek. Keresztellenőrzést követően az eredmények kiszűrésre kerültek. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis) ajánlás alapján készítettük a tanulmányunkat. (53)

Számos tanulmány a végső statisztikai számításba belevette azokat a betegeket, amelyeket az utánkövetési idő alatt elvesztek. Ezek miatt, hogy összehasonlítható adatokat kapjunk, újraértékeljük a hosszútávú sikeres eredményeket és a betegszámokat. (13. *Ábra*)



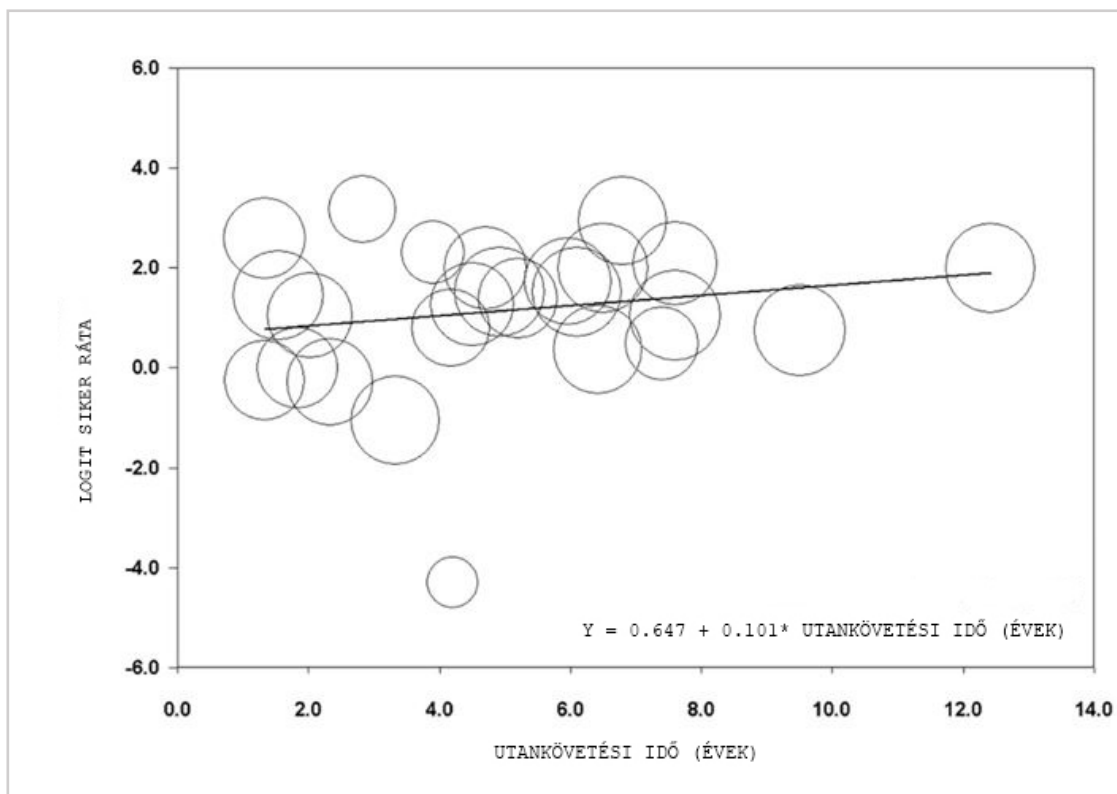
13. Ábra Az analízis PRISMA diagramja (Doi 10.1371/journal.pone.0169618.g001)

3.1.5. Statisztikai analízis

Minden metaanalízis random effekt modell alapján kerül kiszámításra a Der Simonian és Laird becslés segítségével. A heterogenitás Q-statisztika és I^2 indikátor kiszámításával került megállapításra. Amennyiben a Q teszt szignifikáns ($p < 0.1$), az azt jelzi, hogy az effektus nagyságok egymástól való eltérése nagyobb, mint amennyire azt a véletlen eloszlás esetén várnánk. Ebben az esetben a diverzitás részben a különböző klinikai módszereknek, a vizsgálatok eltérő betegpopulációjának, vagy egyéb ismeretlen tényezőknek tulajdonítható.

Az I^2 indikátor a heterogenitás azon a százalékos értékét mutatja, amelyet nem lehet a véletlennel magyarázni, mindinkább a fent említett egyéb faktoroknak tulajdonítható.

Az analízis során rá kellett jönnünk, hogy a szerzők által jelzett utánkövetési idők nagyon széles terjedelemben változnak, még ugyanazon tanulmányon belül is. A legnagyobb kihívást ennek a nehézségnek a kezelése jelentette, illetve annak vizsgálata, hogy az így nyert eredmények nem torzították-e a végső konklúziót. Így egy alternatív súlyozási módszert használtunk a konvencionális random effekt súlyozás mellett: megszoroztuk az esetszámot az átlag/ vagy median utánkövetési évvel, ezáltal lehetővé téve, hogy ezek az utánkövetési idők megjelenjenek a súlyozásban. Nagyobb esetszám, kisebb standard hibát eredményez, amelyik egy nagyobb súlyt biztosít az adott tanulmánynak és lehetővé teszi számunkra, hogy lássuk az eredmény változását ennek tükrében. Összehasonlítva a hagyományos súlyozás eredményeit (**14.-15. Ábra**) az utánkövetési idő által módosított eredményekkel (**16.-17. Ábra**), nagyon markáns különbségek vannak. A két módszer majdnem pontosan ugyanazokat a becsléseket adja és ezért nem befolyásolja a konklúziót. Azért, hogy bebizonyítsuk, hogy a gyógyulási ráta teljesen független az utánkövetési időtől, meta-regressziót végeztünk. A vizsgálat során azt találtuk, hogy az eredmények nem támogatják azt a feltevést, hogy a hosszabb követési idővel magasabb siker ráták járnak (Követési idő együtthatója = 0,1 $p = 0,18$). Ugyanazt a kérdést minden alcsoportnál vizsgáltuk, amelyeket különböző technikákkal számítottunk ki, mert még ha egyik tanulmányban sem mutatkozott ilyen kapcsolat, az a különböző alcsoportokban megmutatkozhatott. Az eredmények azt mutatták végül, hogy egyik alcsoportban sem látható ilyen összefüggés. Egyszerű műanyag stent használatával kapcsolatban, nem volt elég tanulmányunk ahhoz, hogy meta-regressziót végezzünk (**18. Ábra**).



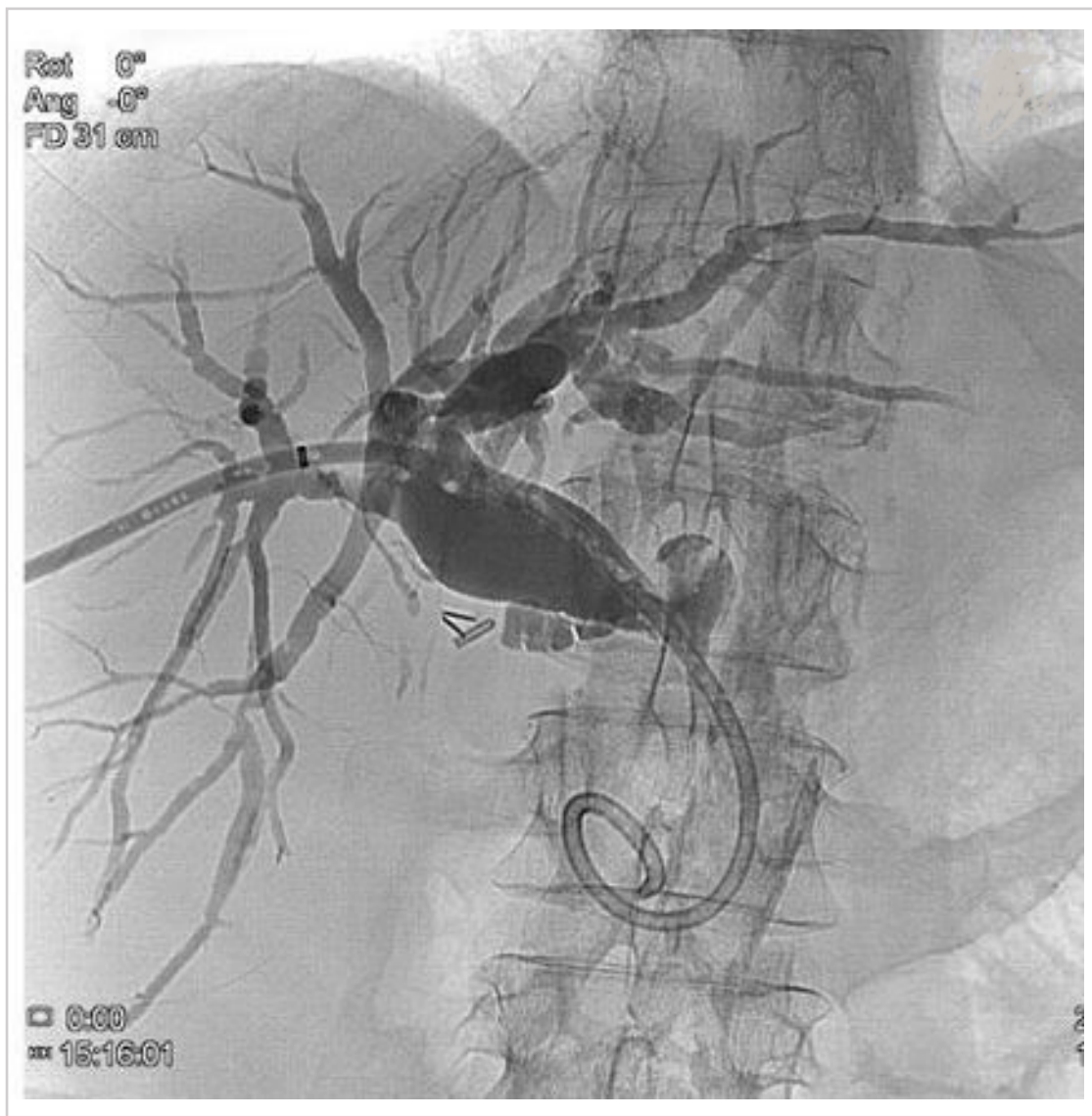
18. Ábra Meta-regresszió eredménye a logit siker ráta és az utankövetési idő (évek) függvényében alcsoportok szerint

Különböző kezelések hosszútávú siker rátájának összehasonlításához alcsoport analízist végeztünk, $p < 0,05$ szignifikáns különbség jele. Végül a publikációs torzítást Egger teszttel vizsgáltuk. Szignifikáns torzítás esetén $p < 0,1$. A számítások és az ábrák Comprehensive Meta-Analysis Software (Biostat Inc.) és Stata 11 Se (Stata Corp.) készültek.

3.2. Újszerű kezelési módszer kidolgozása és vizsgálata, előzetes tanulmány

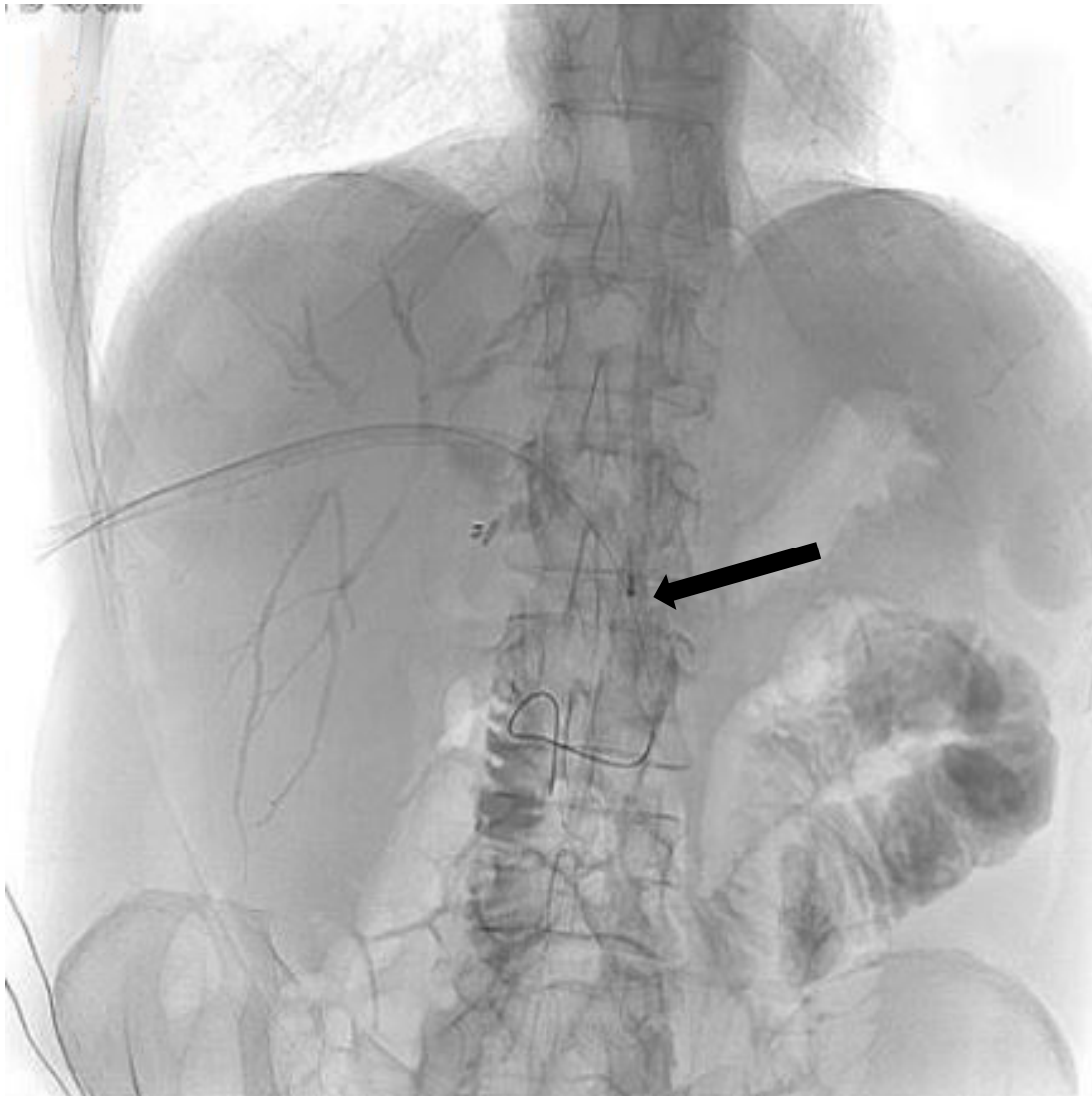
3.2.1. A módszer leírása

Minden eljárás alkalmával először cholangiographia módszerével lokalizáltuk a szűkületet a korábban bevezetett transhepaticus drain segítségével (epeúti drain katéter, ø10,2Fr hossz: 35cm). **(19. Ábra)**

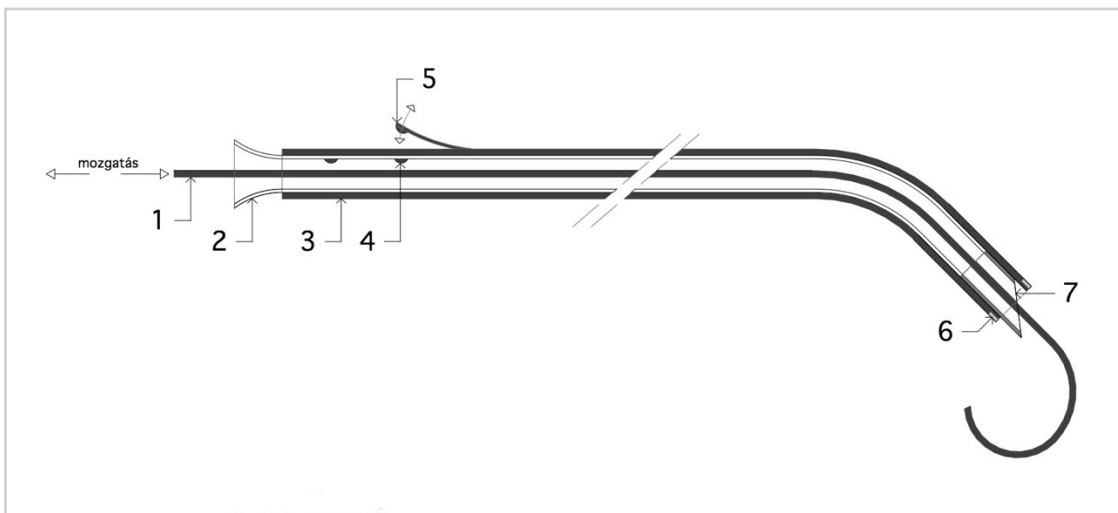


19. *Ábra.* Cholangiographia korábban behelyezett transhepaticus drainen keresztül. (saját anyagunkból, SE I. sz. Sebészeti Klinika)

40 mg (1ml) triamcinolone (Kenalog, KRKA d.d.) került injektálásra különböző irányokban road mapping technikával a szűkületbe. **(20. Ábra)** Az ötlet alapján egy saját fejlesztésű eszközt használtunk ennek kivitelezésére. A felépítését tekintve gyakorlatilag egy sclerotizáló tű, melyet epeúti manipulációs katéterrel kombináltunk, ezáltal kellő ellenállást tudtunk kifejteni a szűkületbe történő injektálás során és az eszköz hajlított végének köszönhetően lehetőségünk nyílt a célzott kezelésre. **(21. Ábra)**

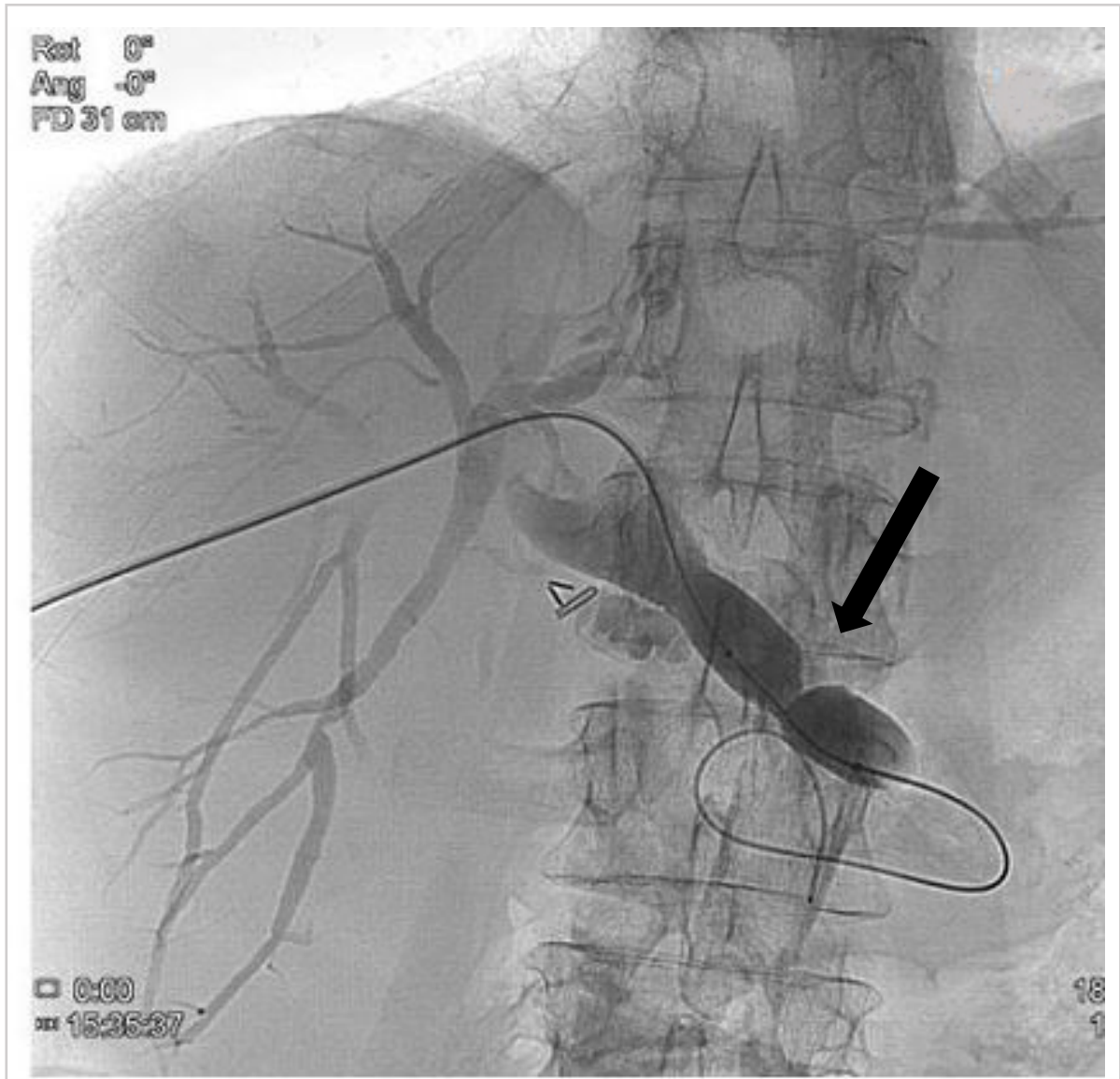


20. Ábra. Flexibilis katéter és transluminalis tű segítségével a szűkületbe intramucosalisan 40 mg triamcinolone injektálása képerősítő kontrollja alatt. Az ábrán látható nyíl a tűre mutat. (saját anyagunkból, SE I. sz. Sebészeti Klinika)



21. Ábra. Saját fejlesztésű eszközünk (hosszmetszet). 1: vezetődrót, folyadék bejuttatására alkalmas, külső hüvelyben (3) egy szabadon mozgó, flexibilis, üreges belső cső helyezkedik el, melynek egyik (külső) vége egy szabványos, fecskendő csatlakoztatására alkalmas végdarab (2), másik vége pedig egy rövid merev, axialis üreggel kialakított tű (7), melynek előretolásával a szövetek közé juttatható a kívánt anyag. A külső vezetőhüvely belső vége röntgen képerősítő alatt látszó (sugárfogó) jelöléssel van ellátva (6). Belső csövet rögzítő alkatrész (4, 5).

Az injekciót követően ballon dilatációt végeztünk (ø14mm, ballon hossz 4cm, katéter hossz 40cm, nyomás: 8atm) 5 atm nyomással 3x30 secundumon keresztül. **(22. Ábra)**



22. Ábra. Ballon dilatatio (ø14mm, 5 Bar). Az ábrán a nyíl a ballon által kirajzolt szűkületet mutatja. (saját anyagunkból, SE I. sz. Sebészeti Klinika)

Végül egy 10,2F drain (epeúti drain katéter, \varnothing 10,2F hossz 35cm) került hátrahagyásra, a stricturát athidalandó eszközként. (23. Ábra)



23. Ábra. Drainage (\varnothing 10,2 Fr) (saját anyagunkból, SE I. sz. Sebészeti Klinika)

Ezt az eljárást további két alkalommal ismételtük egy hónap szünettel. Végül a harmadik kezelés alkalmával további két hétig egy drain került hátrahagyásra, amely eltávolításakor cholangiographiás adatok rögzítésre kerültek. Tekintettel arra, hogy újszerű terápiás beavatkozásról volt szó, epeutak esetére vonatkozó protokoll nem volt fellelhető az irodalomban, ezért a kezelések közötti időintervallum meghatározására a hegeképződés pathophysiologiáját vettük alapul és a kóros hegek kezelésében alkalmazott gyakorlatot. (51, 54)

Az alábbiakban részletesen is ismertetett beválasztási és kizárási kritériumok alapján látható, hogy egy szuper-szelektált betegcsoportról volt szó, akiknél egyéb beavatkozás nem jöhetett szóba az általános, vagy lokális állapotok miatt.

A betegek a beavatkozás előtt részletes felvilágosítást kaptak és a beteg űrlap, valamint a beleegyező nyilatkozat aláírását követően elvégeztük azt. Etikai engedélyszám: 062350/2015/OTIG.

A kidolgozott percutan módszert háromszor alkalmaztuk minden beválasztott beteg esetében, végül a harmadik kezelés alkalmával további két hétig egy drain került hátrahagyásra, amely eltávolításakor cholangiographiás adatok rögzítésre kerültek. Ezt követően az elért állapotot hasi ultrahang, valamint MR vizsgálattal és a releváns laborparaméterek (epeúti obstrukcióra jellemző paraméterek: szérum bilirubin, ALP, GGT, gyulladásos paraméterek, májfunkciós értékek, hasnyálmirigy enzimek, vérkép) meghatározásával követtük.

3.2.2. Betegvizsgálat

3.2.2.1. Beteg beválasztási kritériumok

A vizsgálatba, olyan 18 év feletti beteg került bevonásra, akinél jóindulatú epeúti szűkület diagnózisa fennállt, a betegség megoldására kínákozó lehetőségek (műtét, endoszkópia) ellenjavalltak vagy nem voltak kivitelezhetőek, így a szakma szabályai alapján a percutan intervenció felmerült.

1. A beteg a betegtájékoztató megismerése után aláírta a Beleegyező nyilatkozatot
2. Betöltött 18. életév
3. Minden olyan beteg, akinél jóindulatú epeúti szűkület fennáll és az alábbi etiológiai tényezők valamelyike teljesül: iatrogenia (pl. cholecystectomy utáni állapot), posztoperatív állapot (pl. biliodigestív anastomosis szűkülete), gyulladásos eredet (pl. chronicus pancreatitis)
4. A laparotomia/ laparoscopia a beteg általános állapota vagy a lokális statusa miatt kontraindikált.
5. Az endoszkópos terápia a megváltozott anatómiai viszonyok miatt nem kivitelezhető.
6. Percutan interventio a szakma szabályai alapján elvégezhető.

A beválasztás során maximális életkor nem került meghatározásra, a bevonási kritériumok mind férfiak, mind nők esetében fennálltak (nemek szerinti szűkítést nem alkalmaztunk).

3.2.2.2. Kizárási feltételek

A vizsgálatba az alábbi esetekben a betegeket nem választottuk be:

1. Részvétel más klinikai vizsgálatban, akár egyidőben, akár 180 napon belül az intervenció előtt.
2. Terhesség, vagy szoptatás.
3. A bevonás feltételei nem álltak fenn, vagy az egyén a vizsgálat célját/ menetét nem értette meg, így tájékozott beleegyezés adására nem volt képes, illetve az egyén a tájékoztatóban leírt feltételeket nem tartotta be.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Metaanalízis

4.1.1. A bevont vizsgálatok karakterisztikája

A metaanalízisünkbe a beválasztási és kizárási kritériumoknak megfelelően 24 tanulmányt találtunk. Az egyik tanulmányban két csoport szerepelt, amelyeket külön-külön értékeltünk. 14 publikáció retrospektív kohort vizsgálat volt, 11 prospektív vizsgálat, egy pedig mind retrospektív, mind prospektív adatokat tartalmazott. Nem találtunk azonban randomizált kontrollált tanulmányt a keresés során.

A cikkeket a terápiás megoldás alapján 3 alcsoportra bontottuk: 6 sebészi, 13 endoszkópos, 6 percutan transhepaticus. Az endoszkópos intervenciókat pedig további 3 alcsoportra osztottuk a felhasznált stent típusa alapján: 3 egyszeres műanyag stent, 5 többszörös műanyag stent és 5 bevont fémstent. *(3. Táblázat) (55-78)*

3. Táblázat Bevont tanulmányok betegadatai.

SZERZŐ	EGY CENTRUMÚ (SC) / TÖBB CENTRUMÚ (MC)	ÉV	*BEAVATKOZÁS TÍPUSA	**STENT TÍPUSA	BETEGSZÁM	KEZELETLEN	MODÓSÍTOTT HOSSZÚTÁVÚ SIKER-RÁTA	HOSSZÚTÁVÚ SIKERRÁTA	UTÁNKÖVETÉS SORÁN ELVESZÍTETT BETEGEK	BETEGSZÁM AZ UTÁNKÖVETÉS ALATT	HOSSZÚTÁVÚ UTÁNKÖVETÉSI IDŐ (MEAN)(HÓNAP)	HOSSZÚTÁVÚ UTÁNKÖVETÉSI IDŐ (MEDIAN) (HÓNAP)	SD (HÓNAP)	RANGE (HÓNAP)
Payal Saxena et al.	MC	2015	ET	MS	123	14	81%	81%	0	109		18,5		49-3
Tarantino I. et al.	MC	2011	ET	MS	62	0	93%	83%	0	56		15,9	10	
A. M. van Berkel et al.	SC	2003	ET	MS	13	0	69%	69%	0	13	50			6-86
P. Cantú et al.	SC	2004	ET	MS	14	0	50%	50%	0	14		22		12-33
Taketo Yamaguchi	MC	2006	ET	MS	8	0	62%	62%	3	8	88,8			78-99,5
N. Tuvignon et al.	MC	2011	ET	MPS	124	28	82%	82,30%	0	96		73,2		0,96-243,6
Erlan Parlak et al.	SC	2014	ET	MPS	238	83	88,40%	80%	0	156		78		12-198
Philip R de Reuver et al.	MC	2007	ET	MPS	110	0	74%	74%	0	110	91,2		44,4	
Eric Bartoli et al.	MC	2005	ET	MPS	15	2	44,40%	44,40%	4	13	16			4-48
Catalano MF et al.	SC	2004	ET	MPS	12	0	91%	91%	0	12	46,5			
S. Khal et al.	SC	2003	ET	SPS	69	8	28%	26,20%	0	61		40		18-66
Fambacher et al.	MC	2000	ET	SPS	31	0	43%	43%	8	31	28			
Catalano MF et al.	SC	2004	ET	SPS	34	0	0%	0%	21	36	50,4			
Ludvine Glas et al.	SC	2006	PTD		39	1	96%	71%	5	33	33,9			11,3-65,2
B. Schumacher et al.	MC	2001	PTD		34	3	74%	67%	0	31		24,2	15,7	
Sanjay et misra	SC	2004	PTD		51	0	58,80%	58,80%	2	51		77	31	23-140
Daniel M. DePietro	SC	2015	PTD		71	18	88%	88%	0	42	56,4			0-144
Martin Köcher et al.	SC	2007	PTD		21	1	80%	80%	0	20	62,4			16-132
Didier H.	SC	2012	PTD		111	1	82%	82%	37	110	59			0,5-278
Nicolaj M. Stilling	MC	2015	ST		139	0	68%	65%	7	139		114		0-182
Ahmed Abdalrafe et al.	SC	2015	ST		120	no data	88,30%	88,30%	0	120		149		70-246
A.K. Sahajpal et al.	MC	2010	ST		69	1	85%	85%	0	68		71,5		0-120
R. J. Moraca et al.	SC	2002	ST		27	0	78%	78%	0	27		54		1-108
A. R. Markus et al.	SC	1997	ST		51	1	88,50%	89%	15	50		91,2		24-156
S.S. Sikora et al.	SC	2005	ST		245	5	95%	95%	0	225	90	81,6		25-187

*jelmagyarázat: ET: endoszkóp, PTD: percutan transhepaticus drainage, ST: sebészeti

**jelmagyarázat: MS: fémstent, SPS: egyszeres műanyag stent, MPS: többszörös műanyag stent

4.1.2. Torzítás analízise

Az Egger teszt a hosszútávú sikeresség tekintetében nem mutatott publikációs torzítást (két oldali $p = 0,793$). (4. Táblázat)

4. Táblázat Utánkövetési idő Logit regressziós siker rátája.

	UTÁNKÖVETÉSI EGYÜTTTHATÓJA	IDŐ	2 OLDALI P ÉRTÉKE
FÉMSTENT	-0,18		0,34
TÖBBSZÖRÖS MŰANYAG STENT	0,22		0,18
PTD	-0,22		0,31
ST	-0,01		0,94

4.1.3. A módosított hosszútávú siker ráta alcsoport analízise

Sebészi intervenciót követő hosszútávú betegségmentes túlélésről 6 tanulmányt találtunk. Ahogy a 14. Ábrán látható, a sebészi beavatkozáson átesett csoport súlyozott átlaga (ES 0,84; 95% CI [0,76; 0,93]). Az endoszkóposan kezelt csoporton belül a súlyozott hosszútávú siker ráta egyszerű műanyag stent esetében 3 tanulmány alapján (ES 0,23; 95% CI [-0,01; 0,46]), ugyanez többszörös műanyag stent esetében 5 tanulmány alapján (ES 0,79; 95% CI [0,69; 0,89]) és a bevont fémstent esetében 5 tanulmány alapján (ES 0,76; 95% CI [0,62; 0,89]). A percutan transhepaticus drainage összesített átlag értéke (ES 0,81; 95% CI [0,71; 0,90]). Ezek az adatok nem térnek el szignifikánsan a korábban említett utánkövetéssel súlyozott adatoktól. (16. Ábra)

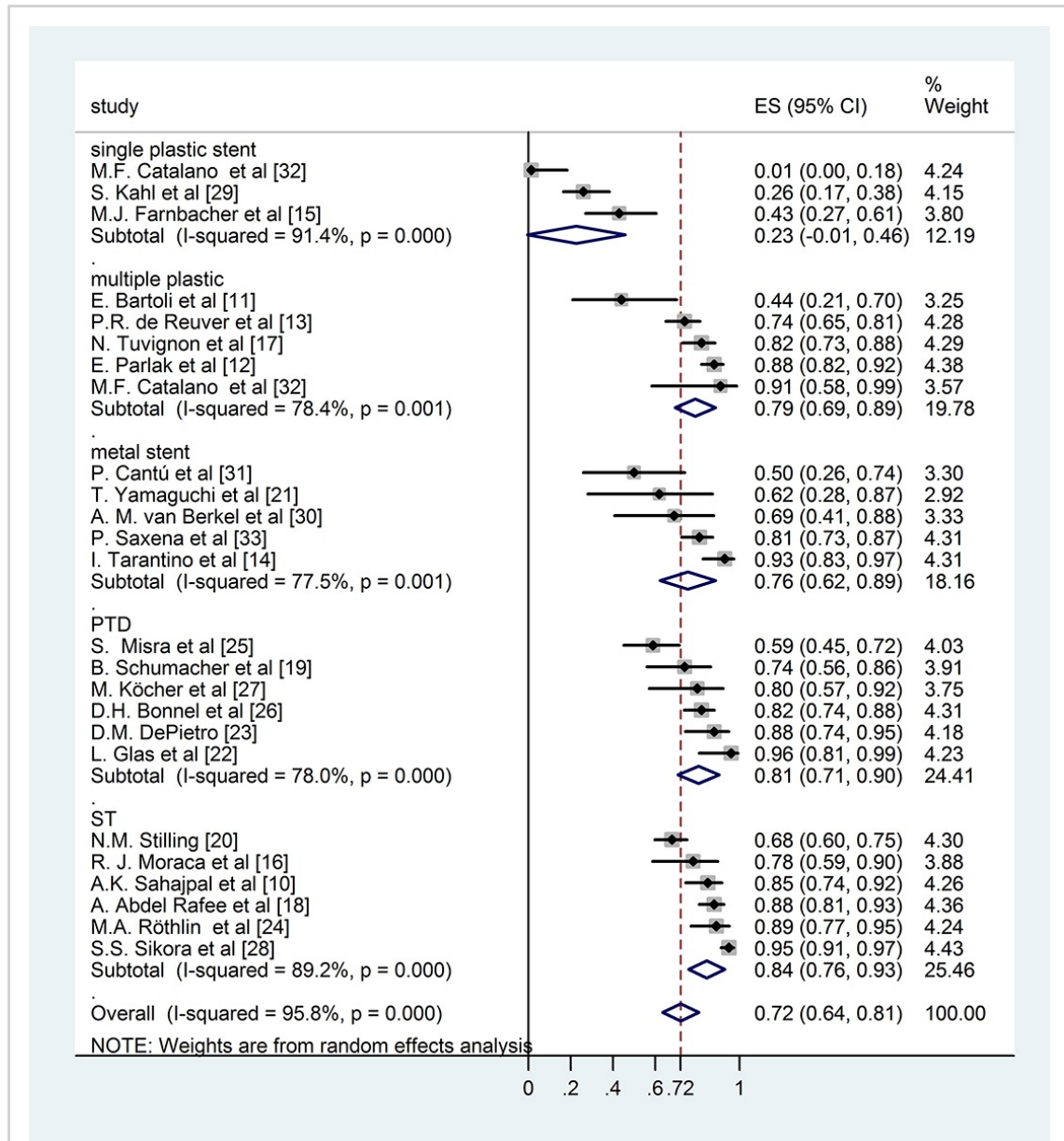
A különböző csoportok alcsoport analíziséből származó adatok összehasonlítása nem mutatott szignifikáns különbséget a sebészi beavatkozás, percutan transhepaticus drainage és az endoszkópos többszörös műanyag- és bevont fém stent beültetése között

(sebészi vs. bevont fémstent $p=0,19$; sebészi vs. többszörös műanyag stent $p=0,335$; PTD vs. bevont fémstent $p=0,342$).

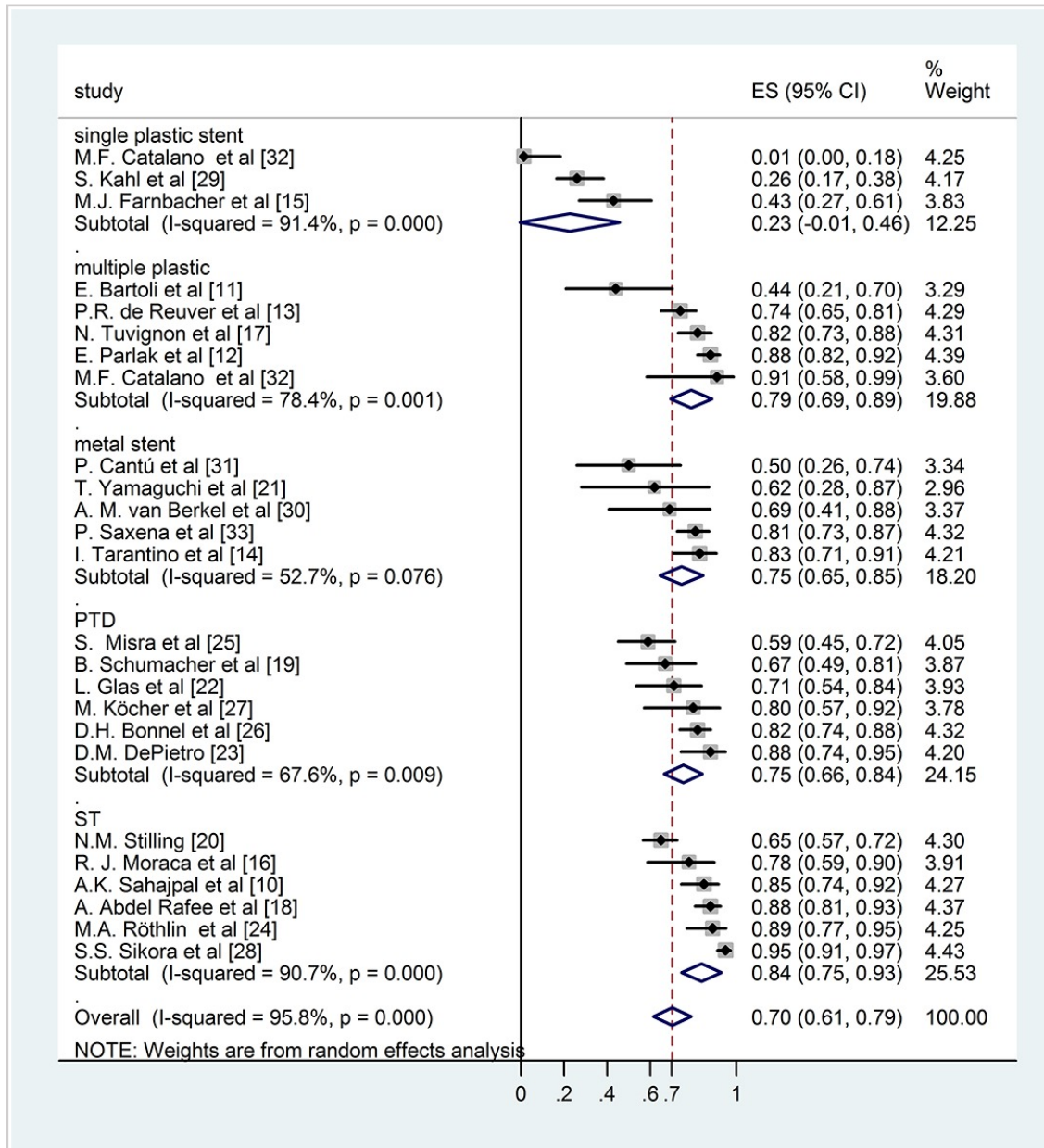
Ezzel szemben az egyszerű műanyag stent beültetést követő hosszútávú betegségmentes túlélési ráta szignifikánsan rosszabbnak bizonyult összehasonlítva más beavatkozásokkal (bevont fémstent- egyszerű műanyag stent $p=0,001$; többszörös műanyag stent- egyszerű műanyag stent $p< 0,001$; PTD- egyszerű műanyag stent $p< 0,001$; sebészi-egyszerű műanyag stent $p< 0,001$).

4.1.4. Az eredetileg publikált hosszútávú siker ráta alcsoport analízise

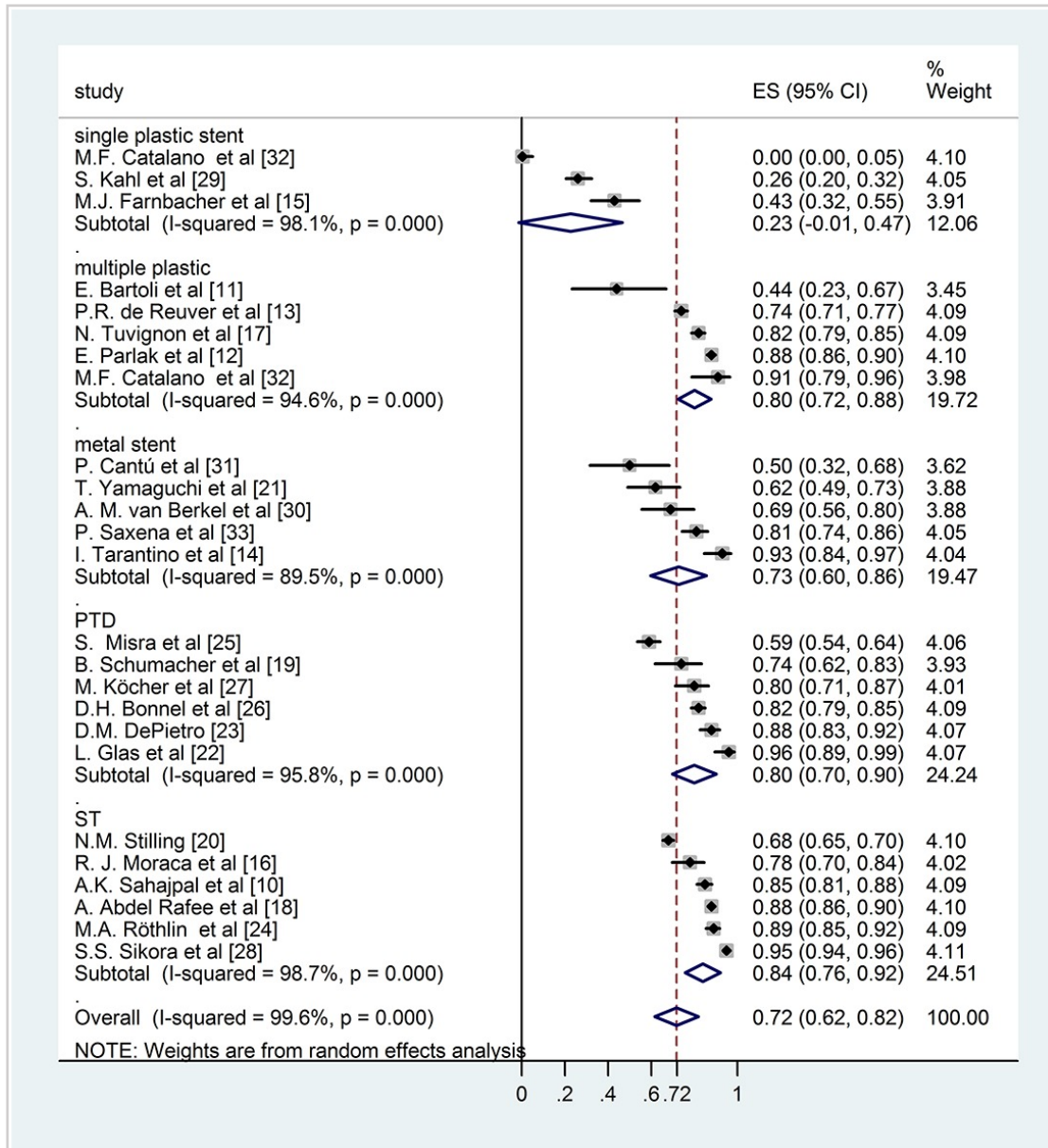
A korábban bemutatott alcsoportokkal számolva összehasonlítottuk az eredeti publikációkban tárgyalt különböző csoportok hosszútávú siker rátáját, de semmilyen különbséget nem tapasztaltunk: sebészi- ES 0,84; 95% CI [0,75; 0,93], egyszerű műanyag stent- ES 0,23; 95% CI [-0,01; 0,46], többszörös műanyag stent- ES 0,79; 95% CI [0,69; 0,89], bevont fémstent- ES 0,75; 95% CI [0,65; 0,85], percutan transhepaticus interventio- ES 0,75; 95% CI [0,66; 0,84]. (15. *Ábra*) Ezek az eredmények nem különböznek szignifikánsan a korábban tárgyalt utánkövetéssel súlyozott adatoktól. (17. *Ábra*)



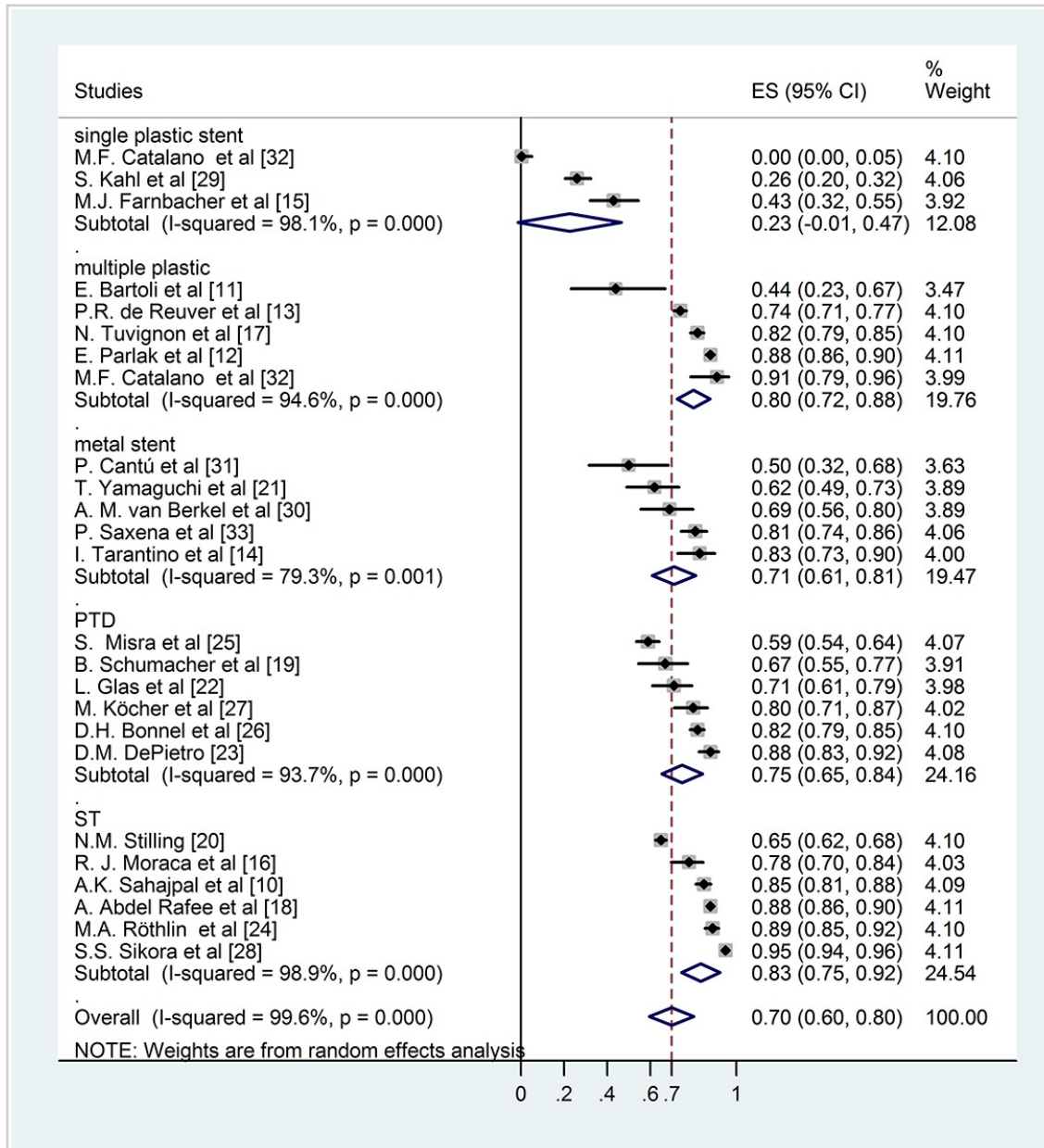
14. Ábra Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító fasor ábra módosított eredményeket használva hagyományos súlyozással.



15. Ábra Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító faszor ábra az eredeti közleményekben szerepelt eredményeket használva hagyományos súlyozással.



16. Ábra Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító faszor ábra módosított eredményeket használva az utánkövetési idő függvényében módosított súlyozással.



17. *Ábra* Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító fasor ábra az eredetileg közölt eredményeket használva az utánkövetési idő függvényében módosított súlyozással

4.2. Újszerű kezelési módszer kidolgozása és vizsgálata, előzetes tanulmány

Sikeresen kidolgoztunk egy módszert, amely egy viszonylag gyors eljárás (1-1,5 óra), nem okoz olyan nagy megterhelést a betegnek. Könnyű elvégezni és megismételni. A módszer viszont a beteg részéről kooperációt igényel, mivel háromszor ismételni kell egy-egy hónap kihagyással és ezalatt, illetve az utolsó kezelést követően további két hétig drain viselésével kell számolni. Az eszköz, amellyel a kezelést végeztük, könnyen reprodukálható, egyszerűen és jól alkalmazható, könnyen rá lehet fordulni a szűkültre és kellő ellenállást biztosít a sínezése. Az eszköz és az eljárás vizsgálata TUKEB engedélyt kapott. 2014 február és 2016 júniusa között 5 beteg került bevonásra egy egy centrumú pilot study keretein belül (4 férfi, 1 nő), akiknek az átlagos életkoruk 58,2 év volt (32-74 év). A betegek klinikai adatait az 5. Táblázatban részletezzük. **(5. Táblázat)**

5. Táblázat Kor, nem, etiológia és anamnézis alapján készült klinikai adatok.

A BETEGEK KLINIKAI ADATAI							
BETEG #	KOR	NEM	ETIOLÓGIA	ASA BEOSZTÁS	KORÁBBI SEBÉSZI BEAVATKOZÁS	KORÁBBI ERCP	EPEÚTI KŐ
BETEG 1	57	F	CP	II	FREY MŰTÉT	IGEN*	IGEN
BETEG 2	69	N	LCL	III	HEPATICO- JEJUNOSTOMIA	NEM**	IGEN
BETEG 3	32	F	LCL	II	HEPATICO- JEJUNOSTOMIA	NEM***	NEM
BETEG 4	74	F	CP	III	FREY MŰTÉT	IGEN****	IGEN
BETEG 5	59	F	CP	III	FREY MŰTÉT	NEM	IGEN

(N: nő, F: férfi, CP: chronicus pancreatitis, LCL: laparoscopus cholecystectomy laesio, ASA: American Society of Anesthesiology, ERCP: endoszkópos retrográd cholangiographia)

* stent beültetése sikertelen volt

** sikertelen ballon dilatáció

*** insufficiens és szűk anastomosis

**** hosszútávú sikeres eredmény nélkül

Jóindulatú epeúti szűkület 3 esetben chronicus pancreatitis miatt, 2 esetben pedig laparoscopos epehólyag eltávolítása során keletkezett epeúti sérülés miatt jött létre. Egy esetben sem sikerült eredményesen kezelni a szűkületeket sebészi, vagy nem-sebészi módszerekkel.

4.2.1. Beteg 1.

- Anamnesis: cholecystectomy, chronicus pancreatitis, majd emiatt Frey műtét (partialis pancreas fej resectio az epevezeték beszájaztatásával).
- Betegséggel kapcsolatos anamnesis: tünetmentes periódust követően jóindulatú epeúti szűkület alakult ki az intrapancreaticus régióban, ezért ERCP-t kíséreltek meg heveny görcsös hasi fájdalom miatt, amely sikertelen volt. Ezt követően rendezvous technikával epeúti stent beültetés történt sikertelenül. Később percutan ballon dilatatiót végeztünk sikerrel, de rapid restenosiszt észleltünk.
- Kezelés részletei: újszerű kezelés percutan szteroid injekcióval és ballon dilatatioval.
A harmadik kezelés során Dormia kosárral az epeúti köveket a jejunumba toltuk.
- Utánkövetés: a kezelést követően a beteg panaszmentes volt, mellékhatást, szövődményt nem észleltünk. 14,5 hónappal a harmadik kezelést követően elhunyt, a kezeléshez nem köthető, kísérőbetegségének talaján kialakult keringési elégtelenségben.

4.2.2. Beteg 2.

- Anamnesis: laparoscopos cholecystectomy során artéria hepatica és ductus choledochus laesio miatt hepatico-jejunostomia és véna saphena magna grafftal történő artéria hepatica dextra reconstructio szerepel. Ezt követően az anastomosis szűkülete miatt rehepatico-jejunostomia történt, valamint Voelker-drainage.
- Betegséggel kapcsolatos anamnesis: Ismételt szűkület alakult ki az anastomosis területén, amelyet megkíséreltünk percutan módszerrel tágítani sikertelenül.
- Kezelés részletei: Újszerű kezelés percutan szteroid injekcióval és ballon dilatatioval. A kezelést követően a betegnél észlelt epeúti köveket percutan módszerrel eltávolítottuk.
- Utánkövetés: A későbbiekben a beteg panaszmentes volt, mellékhatást, szövődményt nem észleltünk. Esetében az utánkövetési idő 44,6 hónap volt, az utolsó kontrollon panaszt nem jelzett.

4.2.3. Beteg 3.

- Anamnesis: epekövesség miatt laparoscopos cholecystectomyt végeztek, amely során a choledochus transectioja történt, ezért choledocho-jejunostomiát képeztek a hepaticus villa alatt Roux kaccsal.
- Betegséggel kapcsolatos anamnesis: A hilaris anastomosis insufficienciaja és szűkülete miatt PTD-t végeztünk. Három hónappal a drainaget követően elvégeztük a kezelést.
- Kezelés részletei: Újszerű kezelés percutan szteroid injekcióval és ballon dilatatioval.
- Utánkövetés: A kezelést követően a beteg panaszmentes volt, mellékhatást, szövődményt nem észleltünk. Az utánkövetési idő 33,6 hónap volt, elmondása alapján a kezelést követően egy évig intermittáló jellegű fájdalmat észlelt, amely megszűnt.

4.2.4. Beteg 4.

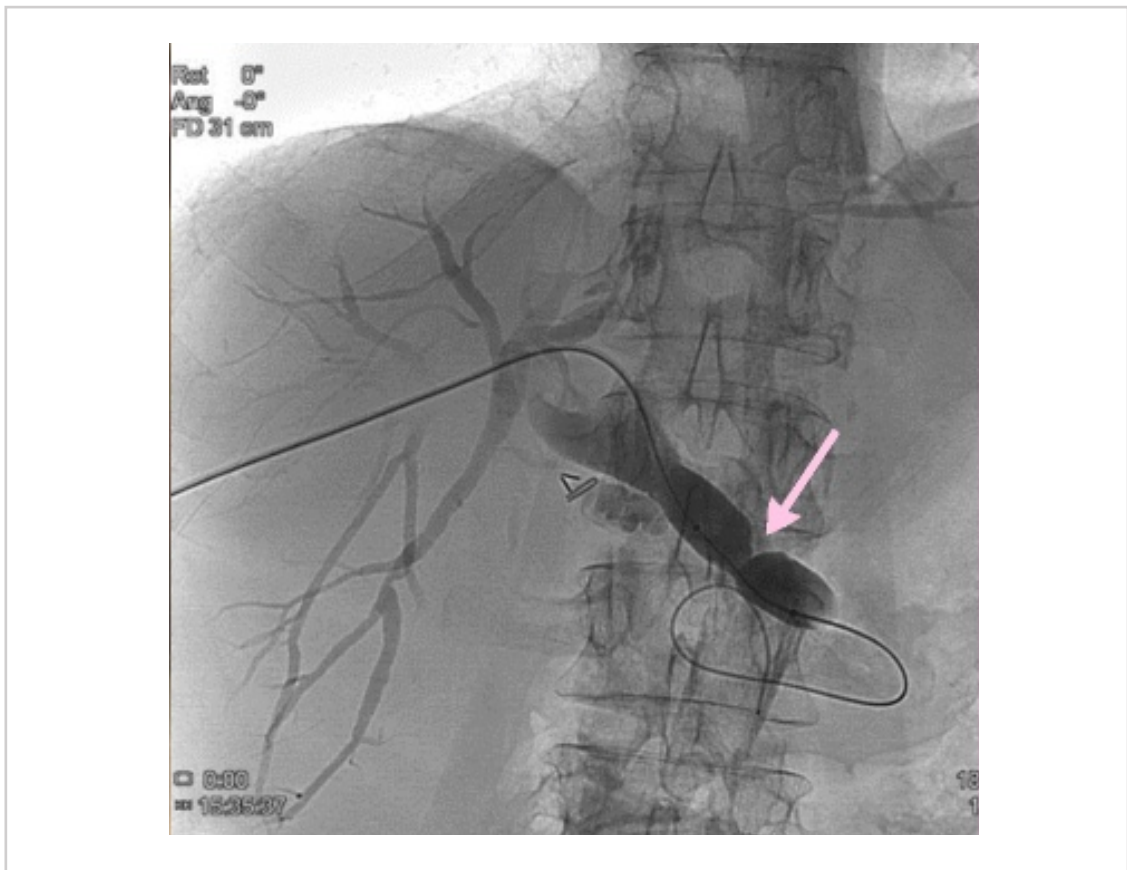
- Anamnesis: chronicus pancreatitis szerepel, majd felfúrásos cysto-duodenostomia pancreas pseudocysta miatt, Vater papilla kettős plastica, Wirsung recanalisatio történt. Nyolc évvel később Frey műtét a pancreas fej partialis resectiojával és pancreaticojejunostomia képzésével, valamint az epehólyag eltávolításával. Ezt követően a pancreas exocrin elégtelensége alakult ki inzulin dependens diabetes mellitussal.
- Betegséggel kapcsolatos anamnesis: A progrediáló chronicus pancreatitis, recidív epeúti szűkület és az epeúti kövesség miatt több alkalommal végeztek ERCP-t endobiliaris stent behelyezéssel és kőextractioval sikertelenül. A képalkotók egy 16 mm-es choledochus követ ábrázoltak a kezelésünk előtt.
- Kezelés részletei: Újszerű kezelés percutan szteroid injekcióval és ballon dilatatioval. A kezelést követően a 16 mm-es epeúti követ rendezvous technikával sikerült eltávolítanunk. Ezt követően a beteg panaszmentes volt, mellékhatást, szövődményt nem észleltünk.
- Utánkövetés: Ennek során, 12 hónappal a kezelés lezárását követően- ugyan a beteg panaszmentes volt- epeúti kövességet találtunk epeúti szűkület nélkül. Az epeúti kőextractiot úgy döntöttünk egy negyedik kezeléssel egészítjük ki, amelyet sikeresen elvégeztünk, de a beavatkozást követően cholangitis alakult ki. Ez a minor komplikáció a konzervatív antibiotikummal történő kezelés hatására megszűnt. Az utánkövetési idő 35, 9 hónap volt. A fent említett addicionalis beavatkozás után a betegnél további epeúti kő megjelenését, vagy a szűkület recidíváját nem észleltük.

4.2.5. Beteg 5.

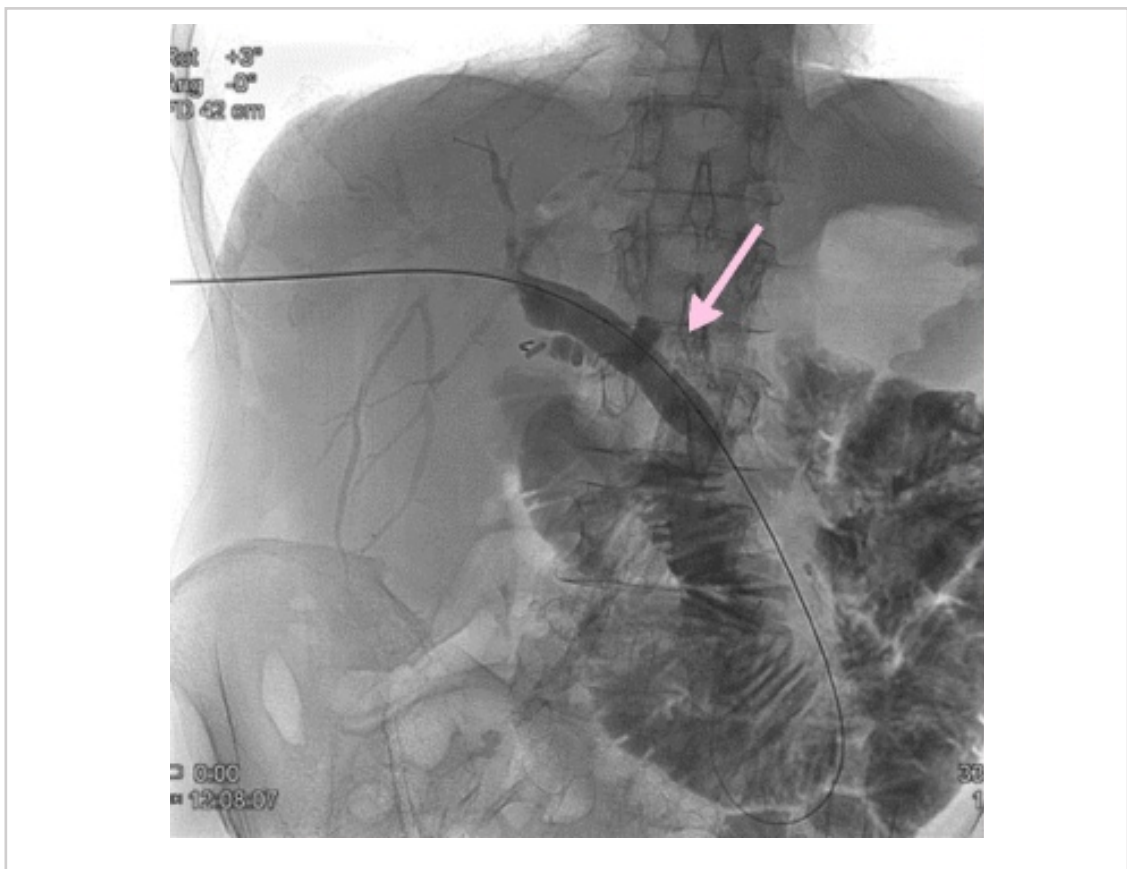
- Anamnesis: pancreas feji tumor gyanú miatt exploratio történt, majd két évvel később choledochus, Wirsung illetve duodenum stenosis okozó chronicus pancreatitis miatt Frey műtétet végeztek.
- Betegséggel kapcsolatos anamnesis: A későbbiekben kialakuló progrediáló pancreatitis és epeúti kövesség (legnagyobb átmérője 21 mm) miatt elvégeztük a kezelést.
- Kezelés részletei: Újszerű kezelés percutan szteroid injekcióval és ballon dilatatioval. A kezelést követően a 21 mm-es követ rendezvous technikával sikerült eltávolítani.
- Utánkövetés: Ezt követően a beteg panaszmentes volt, mellékhatást, szövődményt nem észleltünk. Az utánkövetési idő 22,6 hónap volt.

4.2.6. A kezelés eredményei

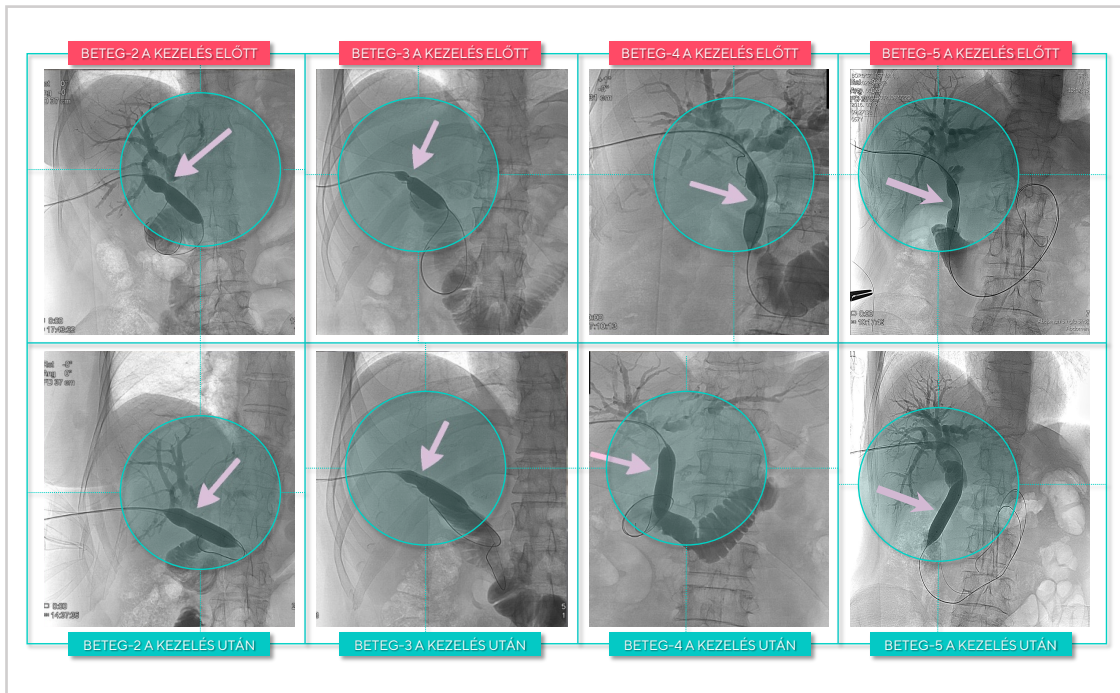
Összesen 16 sikeres kezelést végeztünk 5 beteg esetében. A beavatkozás minden beteg esetében jó radio-morfológiai eredménnyel zárult, melyre a tágító ballon felfújásakor kirajzolódó epeúti anatómia morfológiájából következtethetünk. *(24.-26. Ábra)*



24. Ábra. Újszerű kezelés előtti cholangiographias kép. A nyíl a ballon által kirajzolt szűkületre mutat.



25. Ábra A harmadik újszerű kezelés utáni cholangiographias kép. A nyíl a korábbi szűkületre mutat.



26. Ábra. Az újszerű kezelésen átesett 2.-5. betegek eredményei, előtte-utána cholangiographias képek. A nyilak minden esetben a ballon által kirajzolt szűkültre és a harmadik kezelést követő eredményre mutatnak.

A beavatkozás alatt és után szövődmenyt egyik esetben sem észleltünk, ahogyan triamcinolone-hoz köthető lokális vagy szisztémás mellékhatást sem. 1 minor komplikációt (cholangitis) észleltünk, mely a betegség és a beavatkozás jellegénél fogva ismert komplikáció, a kezeléshez nem köthető. 4 betegnél kőextrakció történt sikeresen (2 percutan asszisztált, 2 rendezvous technika). Egy betegnél a beavatkozás ismétlésére volt szükség recidív epeúti kövesség miatt a három kezelést követően egy évvel. Az ismételt percutan transhepaticus cholangiographia során recidív szűkületet nem észleltünk, a követ a patkóbélbe passzáltuk. (6. Táblázat)

6. Táblázat: A kezelés és komplikációk részletes ismertetése

A KEZELÉSEK EREDMÉNYEI				
<i>BETEG #</i>	<i>KEZELÉS SORÁN FELLÉPŐ HIBA</i>	<i>MINOR KOMPLIKÁCIÓ</i>	<i>MAJOR KOMPLIKÁCIÓ</i>	<i>EPEKÖVESSÉG KEZELÉSÉNEK TÍPUSA</i>
<i>BETEG 1</i>	0	0	0	PERCUTAN KŐEXTRAKCIÓ
<i>BETEG 2</i>	0	0	0	PERCUTAN KŐEXTRAKCIÓ
<i>BETEG 3</i>	0	0	0	0
<i>BETEG 4</i>	0	1*	0	ENDOSZKÓPOS KŐEXTRAKCIÓ
<i>BETEG 5</i>	0	0	0	ENDOSZKÓPOS KŐEXTRAKCIÓ

**cholangitis*

Az átlagos kezelési időintervallum 30-45 perc volt. Az átlagos kórházi tartózkodás ideje pedig 3 nap. A median utánkövetési idő 30,24 (tartomány 14,5- 44,6) hónap volt. **(7. Táblázat)** Az első beteg egyéb okból 14,5 hónappal a kezelés lezárását követően elhunyt, ahhoz nem köthető, kísérőbetegségének talaján kialakult keringési elégtelenségben, ezért a betegségmentes túlélés kiszámítása során őt kizártuk.

Ezalatt az idő alatt re-occlusio egy esetben sem volt észlelhető. A kezelést követően a betegek súlygyarapodásról számoltak be, ami 3-25 kg között változott (átlag 7,6 kg). Az utolsó felmérés során egy beteg sem panaszkodott fájdalomról vagy tünetről. Az utolsó ultrahang nem talált szignifikáns obstrukciót, az intra- és extrahepaticus epeutak normál tartományban voltak. A betegségmentes időszak a korábban említett okból kifolyólag 34,175 hónap volt.

7. Táblázat: Részletes utánkövetési adatok az idő függvényében (hónap), vérkép eredmények (konjugált bilirubin =sBi, alkalikus foszfatáz=ALP), képalkotó (ultrahang, MRI, CT), egyéb megjegyzések

Beteg #	Utánkövetési idő (hónap)	sBi*	ALP**	képalkotó	További szükséges intervenció	Megjegyzés	Utánkövetési idő (hónap)
Beteg 1	6	normál	emelkedett	Mérsékelt intrahepatikus epeúti tágulat, choledochus 7 mm, nincs kő, nincs epeúti obstrukció	Nem	14,5 hónappal később exitalt, nem a betegséggel kapcsolatos okból kifolyólag	14,5
	12	normál	normál	Mérsékelt intrahepatikus epeúti dilatatio, nincs kő, nincs jele epeúti obstrukciónak			
Beteg 2	6	normál	normál	Nincs epeúti obstrukció, nincs kő	Nem	Befejezett pilot study	44,6
	12	normál	emelkedett	Nincs epeúti dilatatio			
	24	normál	normál	Nincs epeúti dilatatio, nincs kő			
	36	normál	normál	Mérsékeltén megnagyobbodott intrahepatikus epeutak, nincs kő			
	44,6	normál	normál	Nincs epeúti dilatatio, nincs kő			
Beteg 3	6	normál	normál	Nincs intrahepatikus epeúti dilatatio	Nem	Befejezett pilot study	33,6
	12	normál	normál	Nincs epeúti dilatatio, nincs kő			
	24	normál	normál	Nincs epeúti dilatatio, nincs kő			
	33,6	normál	normál	Nincs epeúti dilatatio			
Beteg 4	6	normál	normál	Mérsékelt epeúti dilatatio (jobb, mint a korábbi leleten), nincs kő	Igen	12. hónapi felmérésen aszimptomatikus epekövességet észleltünk, epeúti obstrukció nélkül. 4. kezelés mellett döntöttünk, amit sikeresen elvégeztünk. Ezt követően egy minor komplikáció (cholangitis) alakult ki, amelyet konzervatívan sikeresen orvosoltunk.	35,9
	12	normál	emelkedett	Choledocholithiasis, mérsékelt epeúti dilatatio (d. choledochus 12mm)			
	24	normál	normál	Mérsékeltén dilatált epeutak, nincs kő, aerobilia			
	35,9	normál	normál	Nincs intrahepatikus epeúti dilatatio, nincs kő			
Beteg 5	6	normál	normál	Nincs epeúti dilatatio, nincs kő	Nem	Befejezett pilot study	22,6
	12	normál	normál	Jobb, de dilatált epeút, nincs kő			
	22,6	normál	normál	Mérsékelt epeúti dilatatio, nincs kő			

*sBi (umol/L) normál tartomány: 0,0-5,5; magas tartomány: 5,5<

**ALP (U/L) normál tartomány: 80-300; magas tartomány: 300

5. MEGBESZÉLÉS

A jóindulatú epeúti szűkület, bár ritka kórkép, klinikai szempontból igen sokszínű, leggyakrabban obstruktív sárgaság képében találkozunk vele. Ezt azonban mindaddig malignusnak kell tekinteni, míg a benignus entitás be nem bizonyosodik. A jelenlegi diagnosztikai arzenál sok bizonytalanságot hordoz magában, talán ennek is köszönhető a témakörben publikált számos technikai újítás. Amíg azonban nincs ideális eszköz a kórkép verifikálására, addig az epeúti szűkület megítélésére elsőként a transzabdominalis ultrahangot használjuk, amely az obstructiot vagy annak indirekt jeleit igazolhatja. (79) Ezt követően a képalkotó technikák közül kontrasztanyagot CT, illetve MRCP javasolt, amelyek szenzitivitása magasabb. (18)

Jelenleg a kórszövettani diagnózis felállítását segíthetjük epe cytológiai mintavételével, ennek szenzitivitása 6-32 % közötti, kefecytológiával és biopsziával, amelyek szenzitivitása 45 % körüli, ez utóbbi kettőt kombinálva a szenzitivitás elérheti az 59 %-ot. (80) 2019-ben megjelent tanulmány egy újfajta módszer, a kaparásos cytológiai mintavétel előnyeire mutat rá, kis betegszámú, heterogén tanulmányban. Ez alapján a módszer szenzitivitása 65 %, amennyiben biopsziával kombináljuk elérheti a 75 %-ot (80) Kipp és munkatársai által közölt molekuláris diagnosztikai tanulmány alapján a FISH és a Kras/ p53 mutáció együttes analízise javasolt, mert ezzel a vizsgálati kombinációval szignifikánsan jobban detektálható a malignus folyamat jelenléte, mint önmagában a FISH vizsgálattal. (81) Az irodalmi adatok összegzését követően, illetve a malignitás lehetőségét teljes mértékben kizárva, a torzítások és korlátozások elkerülése érdekében az alábbi etiológiai előfordulásokra fókuszáltunk: chronicus pancreatitis, postoperatív strictura és iatrogén trauma. További fontos szempont volt az elemzésünk során, hogy olyan tanulmányokat válogassunk ki, amelyeknél az összes terápiás megoldás (endoszkópos/ percutan technika, sebészi módszer), amit vizsgálni szerettünk volna, szóba jöhetett a betegek kezelési módszerének megválasztásakor.

Keresésünk során számos publikációt találtunk a jóindulatú epeúti szűkületek rövidtávú eredményeit illetően. (82, 83) Olyan randomizált, kontrollált, prospektív klinikai tanulmányok azonban, amelyek a hosszútávú eredményekre fókuszálnak, hiányoznak az irodalomból.

Epeúti szűkület kezelésére többféle megoldás létezik, de a terápiák “gold standard-ja” a mai napig nem tisztázott. A klinikai gyakorlatban első vonalbeli terápia az endoszkópos kezelés és stent behelyezés ballonos tágítással, vagy a nélkül, mert ez a megoldás effektív, biztonságos, nem invazív és ismételhető, valamint viszonylag könnyen elérhető. Az endoszkópos kezelés klinikai eredményei reménykeltőek, bár meg kell jegyezni, hogy ezek az eredmények jóindulatú betegség esetén mégsem olyan biztatóak. (84) A szűkület dilatációját legtöbbször a stent behelyezése előtt szokták elvégezni, mint kiegészítő kezelés, nagyon ritkán alkalmazzák önmagában. Stent pedig azért kerül hátrahagyásra, hogy elkerüljük a cholestasis kialakulását és biztosítsuk az epeút átjárhatóságát, a szűkültre ható folyamatos radier irányú nyomással. Jóindulatú epeúti szűkületek esetén elsőként a műanyag stentek terjedtek el, mivel a korábban piacon lévő fémstentek (SEMS) nem-bevont fémstentek voltak és használatuk során, ahogy a bevezetőben is említettem, nagy arányban fordult elő környező szöveti hyperplasia, amely ismételt occlusiohoz és az eltávolítás ellehetetlenítéséhez vezetett. A felsorolt okokból kifolyólag a nem bevont fémstentek irresecabilis hepato-pancreatobiliaris malignus elváltozásoknál alkalmazhatók, benignus betegségek esetében használatuk nem javasolt. (85)

A műanyag stentek nagy előnye, hogy olcsóbbak a fémstentekhez képest, hátrányuk pedig az ERCP gyakori ismétlése a stent gyakori elzáródása miatt. Katanuma és társai által közölt tanulmány alapján az egyszeres műanyag stent használata sem rövid, sem hosszútávon nem jó, mert ennek a stent típusnak az átmérője adott, így csak rövid ideig tartó áthidalással, vagyis átjárhatósággal számolhatunk vele. (86) Costamagna és más közlemények alapján a többszörös műanyag stent egy agresszívebb kezelési forma és jobb eredményekkel jár, illetve hosszabb az occlusio mentes időszak. (87, 88)

Azonban ennek az eljárásnak is van korlátja: a beteg együttműködése/ közreműködése szükséges a számos intervenció miatt, továbbá a stenttel járó szövődmények, így a cholangitis aránya magasabb. A többszörös műanyag stentek nagyobb lumen átmérőt biztosítanak, mint az egyszeres műanyag stentek, mert a beültetett stentek lumene összeadódik, így kisebb az esélye az obstrukciónak.

A jóindulatú esetekben alkalmazott részlegesen és teljesen bevont fémstentek használatáról szóló tanulmányok száma növekszik, annak ellenére, hogy ezen protézisek indikációja ellentmondásos. (6, 59, 89, 90) A bevont öntáguló fémstent egy jó alternatív megoldás lehet, mivel nagyobb a sugárátmérője, ezáltal hosszabb ideig tart a stent átjárhatósága, mint az egyszeres műanyag stenteké, valamint könnyebb technikailag a behelyezése. A teljesen bevont öntáguló fémstentek (FCSEMS) hátránya azonban, hogy gyakran találkozunk a stent migrációjának problémájával, továbbá más szövődmények is előfordulhatnak, mint epeúti infekció, pancreatitis, vérzés. (6, 82, 91-94) Egy 2016-os metaanalízis, amely 37 vizsgálatot vont be a strictura megszüntetését 83 %-nak kalkulálta és a 4 éves utánkövetés során 11%-os visszaszűkülésről számolt be, 23 % komplikációs aránnyal. (95) A stent migráció elkerülése érdekében, számos technikai variáció látott napvilágot, de arra vonatkozó adatok, amelyek egyértelműen bizonyítanák, hogy a FCSEMS hatékonyabb lenne, mint a többszörös műanyag stent, hiányoznak az irodalomból. (29, 85) Khan által közölt metaanalízis eredménye alapján rossz minőségű az evidencia arra vonatkozóan, hogy a FCSEMS nagyon effektív a szűkület megszüntetésében és a kiújulás prevenciójában, mégis összehasonlítva a többszörös műanyag stentekkel az eredmények nagyon hasonlóak ezekre vonatkozóan. (96) A FCSEMS előnye a tanulmány alapján, hogy kevesebb ERCP szükséges a siker eléréséhez.

A legújabb, jelenleg is érvényes, 2018-as európai endoszkópos ajánlás az átmeneti többszörös műanyag stenteket, vagy a teljesen bevont SEMS-eket javasolja. A terápia megválasztása e két megoldás közül, függ az etiológiától, lokalizációtól, a közös epevezeték átmérőjétől és az endoszkópos kezelőorvos tapasztalatától. (38)

Számos olyan technikai szituáció fordul elő a klinikumban, amelyben az endoszkópos módszer nem alkalmazható sikeresen, ilyen például a biliodigestív anastomosis szűkülete. Ebben az esetben az endoszkópos intervenció, összehasonlítva a sebészi beavatozás lehetőségével, nehezebben kivitelezhető. (97) Endoszkópos kezelésre kevésbé reagál jól a chronicus pancreatitissel együtt járó pancreas feji kalcifikáció, amelyet Kahl prospektív tanulmánya igazol (74), illetve a májtranszplantáció utáni NAS is. (74, 98)

Sebészeti beavatkozás során a megoldást egy biliodigestiv anastomosis képzése jelenti, ami legtöbbször hepaticojejunostomia, vagy choledochoduodenostomia képzése révén valósítható meg. Jóindulatú epeúti megbetegedés esetén a legjobb eredményeket a hepaticojejunostomia képzése adja, mégis a betegek sok esetben nem alkalmasak sebészeti beavatkozás elvégzésére a súlyos kísérőbetegségek miatt (alultápláltság, cirrhosis és portalis hypertensio). (3, 4, 92)

A harmadik, gyakorlatban bevett módszer, a percutan tranhepaticus intervenció. Legtöbbször epeúti obstrukció gyanúja, vagy igazolt fennállása esetében végezzük terápiás és/ vagy diagnosztikus mintavételi célzattal, amennyiben az ERCP nem elvégezhető vagy sikertelen. (30) Ez alatt olyan eseteket értünk, ahol a beteg korábban műtéten átesett és az endoszkópos terápia technikailag nehezen kivitelezhető, valamint a szűkület magassága miatt a beavatkozás sikeressége kétséges. Ezen casusokban a percutan intervenció lehetősége fel kell, hogy merüljön és azt megfelelő betegszámmal és tapasztalattal rendelkező centrumokban el lehet végezni. Olyan esetekben javasolható opció a PTD, amelyekben a sebészeti beavatkozás elvégzése a kísérőbetegségek (pl.: portális hypertensio) és a technikai nehézségek miatt kockázatos, de az összes endoszkópiában használt eljárás alkalmazható (ballon, stent). Amennyiben ezen lehetőségek adóttak, úgy a percutan biliaris ballon dilatatio egy biztonságos, hasznos és olcsó terápiás megoldás például a Roux-Y hepatojejunostomia szűkületének kezelésére. Hátránya, hogy a betegek életminőségét negatív irányban befolyásolja a PTD során hátrahagyott extracorporalis drain. Továbbá, az esetleges fájdalmas beavatkozás a betegek együttműködését ronthatja. A protokoll szerint elvégzett, háromszor ismételt percutan ballon dilatatio sikere a szűkület átjárhatóságára vonatkozóan akár elérheti más modalitását. (99)

Új technológiák, mint a biodegradábilis stentek, mágneses anastomosis kompressziós terápia vagy intraductalis radiofrekvenciás abláció, fejlesztés alatt állnak, hogy kiküszöböljék a meglévő eljárások hátrányait, de nincs bizonyíték a hosszútávú eredményeiket illetően. (46-48, 100-102)

A különböző modalitások sikerességének, szövődményarányának összehasonlítására azonban sem randomizált vizsgálatok, sem nagy betegszámot feldolgozó metaanalízisek nem állnak rendelkezésre. Az endoszkópos kezelés elfogadható hosszútávú hatásossága még mindig kétséges és a betegség heterogenitása okán nagyon különböző eredményeket ad. Példaként a chronicus pancreatitis esetén jelentkező cholestasis endoszkópos vagy sebészeti úton is megoldható, habár az endoszkópos stent terápia 12 hónapon túl mutató sikeressége csak a betegek egyharmadában észlelhető. (103) Ahogy már említettem, Kahl prospektív tanulmánya ennél rosszabb hosszútávú eredményről számol be jóindulatú epeúti szűkületet okozó kalcifikáló chronicus pancreatitis esetében. (74) A német guideline a sebészi terápiát ajánlja, amennyiben visszatérő panaszok jelentkeznek, vagy cholestasis áll fenn ideiglenes endoszkópos kezelést követően (2b fokú evidencia érték, ajánlás értéke B, erős konszenzus). (103)

Számos tanulmány optimális megoldásnak tartja a fém-, vagy a műanyag stent használatát, a PTD-t, vagy a sebészi beavatkozást, de konszenzus nem született ezen eljárások elsődlegességére vonatkozóan. A korábban részletezett terápiás aggályok és a magas evidenciájú klinikai adatok hiánya szolgáltatta az alapot ahhoz, hogy összehasonlítsuk a terápiás lehetőségeket és elemezzük, hogy melyik bizonyul hosszútávon a legalkalmasabbnak. Fő célunk az irodalmi adatok összehasonlítása során az volt, hogy a különböző terápiák hosszútávú szűkület mentes periódusát vizsgáljuk. Metaanalízisünkbe retrospektív és prospektív tanulmányok kerültek beválasztásra, mivel mindkét típusú vizsgálat alkalmas arra, hogy a hosszútávú siker ráta összehasonlítható legyen.

Nyilvánvaló azonban, hogy a hosszútávú betegségmentes túlélés önmagában nem elegendő ahhoz, hogy választ kapjunk arra a kérdésre, melyik lenne az optimális terápia. Egyéb paraméterek, mint a klinikai siker ráta, minor és major komplikációk, életminőség, költségek, mind befolyásolják ezt a kérdést így számításba kell venni ezeket is. A témával kapcsolatban rengeteg tanulmányt olvastunk át, hogy a kérdéseinket megválaszoljuk, de ezek szűrését követően számos akadályba ütköztünk, ami az adatok elemzését nehezítette. Mindegyik tanulmány nem-randomizált típusú volt, a tanulmányok módszerei nem voltak standardizálva és egységesítve, valamint a betegadatok gyakran retrospektívek voltak.

Pár alkalommal találkoztunk azzal a jelenséggel, hogy egy terápia megkezdését követően az utánkövetési időn belül más terápiára váltottak a szerzők (például, ha az adott betegnél a beültetett stent nem volt megfelelő funkciójú, akkor PTD-t, vagy műtétet alkalmaztak második lépésként). A tanulmányok gyakran nem követtek szigorú protokollt arra vonatkozóan, hogy milyen a protézis alapanyaga, vagy annak a mennyisége és nem dokumentálták a cserék gyakoriságát sem. A vizsgálatok retrospektív jellegéből kifolyólag a tanulmányok utánkövetési ideje nem volt standardizálva így a betegeket addig követték ameddig az lehetséges volt, ebből számolva az átlag és median utánkövetési időt.

A fent említett problémák miatt számos kérdést kellett tisztáznunk, hogy elfogadható és reális konklúzióhoz juthassunk. Tanulmányokat kellett kizárnunk, illetve a betegség etiológiáját szűkíteni kellett, hogy homogén eloszlást kapjunk. Sok esetben a hosszútávú siker ráta közlése során a sikertelen primer kezelést hozó eseteket nem számították bele. Ez leggyakrabban az endoszkópos terápiával foglalkozó tanulmányokban volt látható. A metaanalízisbe nehéz beilleszteni az ilyen ignorált eseteket tartalmazó közleményeket és a hiányzó adatok alapján a statisztikai összehasonlítás is nehezen kivitelezhető. A beavatkozás sikerességének megítélését azonban befolyásolja az eredetileg sikertelen kezeléseket követő sikeres kezeléseknél a száma. Ezt a statisztikai számítás alkalmazásával megpróbáltuk áthidalni úgy, hogy megnéztük az eredetileg közölt és az általunk módosított hosszútávú siker ráták közötti különbséget, de szignifikáns eltérést nem találtunk.

A fő limitációja a metaanalízisünknek a kiválasztott tanulmányok összehasonlíthatósága volt. Az utánkövetési idő egy tanulmányon belül is nagy különbségeket mutatott. Ugyanazt a statisztikai analízist végeztük egy alternatív súlyozási módszerrel és a hagyományos módszerrel, hogy figyelmebe lehessen venni a különböző utánkövetési időket. Végül összevetve a hagyományos súlyozási módszert és a korábban leírt utánkövetési idő alapján módosított módszert, a következtetések erőteljesek voltak a különbség tekintetében, mégis a két súlyozási módszer majdnem pontosan ugyanazt a becslést eredményezte és ezért nem befolyásolta az elemzés végleges következtetéseit.

A nullhipotézis az volt, hogy a sebészeti beavatkozás ugyanolyan sikeres lesz, mint az endoszkópos intervenció, de hosszútávon az előbbinek lesznek jobb eredményei. A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján elkészített metaanalízis eredményeként elmondhatjuk, hogy az összes terápiás modalitás jobban teljesít, mint az egyszeres műanyag stent alkalmazása. Adataink alapján kijelenthetjük, hogy nem ajánlott az egyszeres műanyag stent használata jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére. A sebészeti beavatkozás hosszútávú sikereségi rátája 84 %- val a legjobb eredmény volt, ezt követte a többszörös műanyag stent használata 79 % - val, a percutan transhepaticus terápia és a bevont SEMS használata 75 % - val. Ezek között az eredmények között nem találtunk szignifikáns különbséget. A metanalízis elkészítése előtt kitűzött célunk, hogy melyik terápiás modalitás optimális a jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére, részben megválaszolatlan maradt. Általánosságban elmondható, hogy terápiától függetlenül a hosszú távú szűkület mentes ráta nem haladja meg a 84 %- ot. Figyelembe véve a betegség jóindulatú eredetét és a betegek várható élettartamát, ez még mindig egy elfogadhatatlanul rossz mutató.

A metaanalízisünk publikálása óta az irodalomban fellelhető adatok továbbra sem mutatnak különbséget. Egy 2018-as metaanalízis a többszörös stenteket és a bevont fémstenteket hasonlítja össze, ez alapján a szűkület kiújulása 10-30% között mozog, és nem talál különbséget a többszörös műanyag stent és a bevont fémstent alkalmazása között, amely egyezik a mi eredményünkkel. (104) Másik 2020-ban megjelent tanulmány, amely a biodegradabilis stenteket hasonlítja össze a többszörös műanyag stenttel a siker rátát 83% vs. 84%-ra értékeli 20.8 hónap utánkövetési idő mellett. (105) Ez a tanulmány a mi metaanalízisünk sebészi terápia hosszútávú siker rátájával megegyező százalékot mutat többszörös műanyag stent használatával, mégis a végső konklúzió, miszerint nincs szignifikáns különbség a terápiás modalitások között és a kórkép hosszútávú megoldása mai napig nem megoldott, nem változott.

Az eredmények tükrében megfogalmazódott bennünk az igény egy új terápiás alternatíva kidolgozására. Mindent számításba véve végiggondoltuk, hogy a számtalan etiológiai tényezőtől függetlenül mi képezi valójában ezt a betegséget. A jóindulatú epeúti megbetegedés patofiziológiai hátterében inflammatoricus reakciók állnak, melyek végül

egy nem specifikus chronicus inflammatiót eredményeznek transmuralis fibrosissal. Az inflammatoricus reakció tartalmazza: a makrophagok masszív aggregációját és növekedési faktorok szintetizálását, kiválasztását, valamint a jelentős fibroblast proliferációt a kollagén túlzott szintézisével és lerakódásával, ami végül hypertrophiás heghez és következményes lumenális obstrukcióhoz vezet. (1)

A jóindulatú epeúti szűkület alapja a heg. Hegkezelésben hosszútávú megoldást jelenthetnek a kortikoszteroidok alkalmazása, amelyet plasztikai sebészetben bevett módszerként használnak a bőr heges megbetegedéseiben. Az intralaesionalis kortikoszteroid injekció csökkenti a fibroblast proliferációját, a kollagén- és glycosaminoglikán szintézisét és fokozza a pro-inflammatorikus mediátorok kiválasztását. (1) Hegkezelésre a 1960-as évektől kezdve használják a kortikoszteroidot, habár a hatása és a kiújulás aránya széles skálán mozog (50-100%, 9-50%). (54) Továbbá, a hosszú használattal összefüggő mellékhatások száma sem csekély, amely a kémiai összetételtől, a vívmóanyagától és a használat helyétől függ. (106) Megnéztük a submucosalis alkalmazás mellékhatásait, de az irodalomban erre vonatkozó adatot nem találtunk. (107-109) A triamcinolone acetamid alkalmazása iatrogén Cushing szindrómát provokálhat a mellékvese elégtelenség miatt, de ezt csak nagy dózisú szteroid alkalmazása és agresszív terápia váltja ki. (110, 111)

A elérhető irodalmi adatok alapján, számos munkacsoport sikerrel használta a különböző jóindulatú szűkületek kezelésére a submucosalisan alkalmazott kortikoszteroidot. Ramage Jr. és társai sikerrel alkalmazták a nyelőcsőben elhelyezkedő visszatérő, makacs pepticus fekélyek kezelésére és ez megnyújtotta az ismételt dilatációk szükségességéhez eltelt időt, valamint átlagos időintervallumot közöttük. (109) Takahashi és társai egy randomizált, kontrollált, nyílt tanulmány keretein belül azt találták, hogy a profilaktikus endoszkópos intramucosalis szteroid injekció biztonságos és effektív azokban a stenosisos esetekben, amikor a mucosalis defektus a nyelőcsövet körkörösén érinti endoszkópos submucosalis dissectio után. (112) A szteroid injekció szintén effektív és biztonságos tud lenni terápia rezisztens Lichen sclerosis esetében egy evidence based guideline szerint. (113) Urethra strictura kezelésében is jó eredményeket mutat egy prospektív randomizált tanulmány alapján. (107) Crohn betegség esetén az

irodalmi adatok eltérőek, a terápia sikeressége nem ennyire nyilvánvaló. Gert van Assche 2007-ig összegezte az irodalmi adatokat és azt találta, hogy az intramuralis szteroid injekció nem javasolt adjuváns terápiaként. (114) Egy 2010-ben megjelent randomizált, kettős vak, prospektív olasz gyermekgyógyászati tanulmány viszont az endoszkópos ballon dilatáció és helyi kortikoszteroid injekciós kezelést szignifikánsan sikeresebbnek találta a strictura eliminálásában és ez csökkentette a re-dilatatiók és sebészeti beavatkozások számát. (108) A tanulmány végső következtetése az, hogy IBD-vel társult stricturák kezelésére az endoszkópos ballon dilatáció helyi kortikoszteroid injekcióval, vagy anélkül biztonságos és effektív beavatkozás rövid, enyhe, szimptomás szűkületek esetén és segíthet elkerülni a műtéti beavatkozás szükségességét. 2013-ban, az első esetünk előtt, végzett irodalmi kutatásunk során nem találtunk ilyen szteroiddal történő eljárást jóindulatú epeúti szűkületekre vonatkozóan.

Érdemes megemlíteni, hogy újabb antifibrotikus anyagok, mint a mitomycin C adjuváns terápiaként biztató eredményeket mutat, persze további kontrollált tanulmányok szükségesek ennek bizonyítására. Mendez-Nieto és társai azt találták, hogy a triamcinolone-t tartalmazó intralesionalis injekció és helyi mitomycin C együtt jobb eredménnyel társul benignus eosophagus stricturák kezelésében, mint a ballon dilatatio egymaga. (115)

Patológiai vizsgálatok alapján mind a mitomycin C, mind a triamcinolone csökkentette az urethra stricturák kiújulását Új Zélandi nyulakban és a szerző nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget a két hatóanyag között. (116)

Pilot vizsgálatunk célja az volt, hogy az általunk kifejlesztett új beavatkozás terápiás hatékonyságát klinikai körülmények között is megvizsgáljuk. Olyan alternatív megoldást kerestünk, mely jó hosszútávú kimenetel mellett egyidőben mentes mind a sebészeti, mind a stent implantatio mellékhatásaitól.

Ahogy egy új eljárásnál elvárható, a beválasztási kritériumokat nagyon szigorú elvárások határozták meg. Ez azt jelentette, hogy egy szuperszelektív beteganyaggal dolgoztunk, akiknél más elérhető terápiás beavatkozás nem jöhetett szóba.

A kiválasztott betegek korábban sikertelen sebészeti, vagy nem-sebészeti beavatkozásban részesültek, vagy nem lehetett azokat elvégezni, így alternatívaként merülhetett fel a percutan ballon dilatatio intramucosalis szteroid injekcióval kombinálva.

Öt beteget vizsgáltunk 2014 és 2018 között. A sebészi megoldás egyik betegnél sem jöhetett szóba a súlyos kísérőbetegségek vagy a többszörösen kiaknázott műtétek miatt. Ahogy azt korábban említettük, a stentek re-occlusio rátája magas és kevésbé elfogadható a hosszútávú eredménye. Itt jegyezném meg, hogy a magas más módszerrel elérhetetlen szűkületek esetén alkalmazható percutan stent beültetést követően és annak esetleges occlusioja esetén, a stent eltávolítása szinte lehetetlen, ezért ez ab ovo kerülendő.

Legjobb tudomásunk szerint a fellelhető irodalmi adatok alapján nem található publikáció percutan transhepaticus intramucosalis kortikoszteroid kezeléssel. 2015-ben Franzini Tomazo és társai jóindulatú epeúti szűkületek esetén sikeres cholangioscopos ballon dilatatorról és szteroid injekciós kezeléssel számoltak be, ez a technika korlátozottan alkalmazható. Ortotopikus májtranszplantáción átesett betegen végezték a beavatkozást, akinél anastomosis szűkület alakult ki. A közlés alapján két epeúti ballon tágítás és cholangioscopiás szteroid injekciós kezelést követően a betegnél jó eredményt értek el, nem volt szükség stent beültetésére és szövődmenyt sem észleltek, ugyanakkor hosszútávú utánkötési eredményekről nem számoltak be. (117)

Az endoszkópos megközelítés jó, de nem minden esetben alkalmazható, Al Mahjoub és társai a percutan módszert előnyösebbnek tartja, mint az endoszkópos intervenciót rosszindulatú perihilaris obstrukció esetén. Kisebb a komplikációk aránya és kevesebbszer kell áttérni más módszer alkalmazására. (118) Mindezek és a fentebb tárgyalt percutan technika biztonságossága, valamint az általunk kifejlesztett eszköz kiváló célzást és precíz injekciózást biztosít a perihilaris stricturák kezelésére is. Nem beszélve a speciális, műtét utáni esetekről, amikor a megváltozott anatómiai viszonyok miatt csak a percutan transhepaticus módszer jöhet szóba a szűkület elérésére és kezelésére.

A pilot vizsgálat keretein belül ezt az újszerű terápiás megoldást vizsgáltuk öt betegen, minden esetben a jóindulatú epeúti szűkületet transhepaticus módszerrel ballonnal tágtítottuk miután intralaesionalis kortikoszteroid injekciót juttattunk az általunk fejlesztett eszköz segítségével. Az átlagos utánkövetési idő 30,24 hónap volt (14,5-44,6 hónap/ beteg), ezzel szemben a betegségmentes túlélést viszont az első beteg kizárása után kalkuláltuk, amely 34,175 hónap volt. (119) Erre azért volt szükség, mert az első betegünk 14,5 hónappal a kezelés végét követően elhunyt, a kezeléshez nem köthető, kísérőbetegségének talaján kialakult keringési elégtelenségben és ez torzította volna a betegségmentes túlélés időintervallumának kalkulációját. Elmondhatjuk tehát, hogy kifejlesztettünk egy, a klinikumban sikeresen alkalmazható terápiás modalitást, amely könnyen kivitelezhető, olcsó és jó életminőséget biztosít a betegek számára. Ez az innováció a hosszútávú eredményesség tekintetében is biztató eredményeket mutat és összehasonlítva az endoszkópos intervencióval, rövidebb kezelési időintervallumot igényel. A pilot vizsgálat során nem észleltünk mellékhatást. Az összesen 16 kezelés alatt egy, konzervatív módon kezelhető minor komplikáció (cholangitis) alakult ki, amelyet inkább magának a percutan technika szövődményének tartunk. Mind az öt esetben a szűkületek tartós, radikális extenziója volt megfigyelhető.

Összegezve a fent részletesen kifejtett gondolatokat elmondható, hogy nincs jelenleg jó terápiás megoldás a jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére. A betegség terápiás megoldásai között nincs szignifikáns különbség, kivéve az egyszeres műanyag stent használatát, mert az a kórkép kezelésére nem ajánlott. Az általunk kifejlesztett eszköz és módszer biztonságosan alkalmazható és a jelenlegi terápiás megoldásokkal összehasonlítható eredményt mutat. Ennek további megerősítésére randomizált, prospektív, multicentrikus klinikai tanulmányok szükségesek.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

- 6.1. Jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére mai napig nincs elfogadott, hosszútávon jó eredményeket biztosító eljárás. Metaanalízisünk alapján a sebészeti terápia minősül hosszútávon a leghatékosabb megoldásnak.
- 6.2. A metaanalízisünk alapján a sebészeti beavatkozás bizonyul a legjobb terápiás megoldásnak (84 %). Ezt követi az endoszkópos terápia többszörös műanyag stent használatával (75 %), majd utánuk a percutan transhepaticus terápia és a bevont SEMS (75 %). Ezek között nincs szignifikáns eltérés.
- 6.3. Nem javasoljuk a metaanalízisünk alapján az egyszeres műanyag stent használatát.
- 6.4. Sikeresen kidolgoztunk egy kezelési eljárást, amely során és után szövődményt egyik esetben sem észleltünk, ahogyan triamcinolone-hoz köthető lokális vagy szisztémás mellékhatást sem. 1 minor komplikációt (cholangitis) észleltünk, mely a betegség és a beavatkozás jellegénél fogva ismert komplikáció, a kezeléshez nem köthető.
- 6.5. A pilot study során az átlagos kezelési időintervallum 30-45 perc volt. Az átlagos kórházi tartózkodás ideje pedig 3 nap. A median utánkövetési idő 30,24 (tartomány 14,5- 44,6) hónap volt. A betegségmentes túlélés 34,175 hónap volt, amit az első beteg kizárása után kalkuláltunk, aki egyéb a kezeléshez nem köthető, kísérőbetegségének talaján kialakult keringési elégtelenségben, 14,5 hónappal a kezelés lezárását követően elhunyt.
- 6.6. A pilot vizsgálat eredménye alapján az elsőként alkalmazott percutan transhepaticus kortikoszteroid injekció ballon dilatatioval sikeres alternatíva jóindulatú epeúti megbetegedés kezelésére. Ennek bizonyítására további prospektív, randomizált vizsgálatok szükségesek.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A jóindulatú epeúti szűkület ritka kórkép és a terápia megválasztásában nincs konszenzus. Az epeúti decompressiót endoszkópos-, vagy percutan ballon dilatációval és stent használatával, vagy sebészi úton oldhatjuk meg, ezek összehasonlítása céljából végeztünk metaanalízist. Ennek fő limitációja a kiválasztott tanulmányok összehasonlíthatósága volt, amelyet többféle statisztikai módszerrel ellensúlyoztunk. Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy nem ajánlott az egyszeres műanyag stent használata. A sebészeti beavatkozás hosszútávú sikerességi rátája 84 %-val volt a legjobb eredményű, ezt követte a többszörös műanyag stent használata 79 %-val, a percutan transhepaticus terápia és a bevont SEMS használata 75% -val. Ezek között az eredmények között nem találtunk szignifikáns különbséget. Általánosságban elmondható, hogy terápiától függetlenül a hosszú távú szűkület mentes ráta nem haladja meg a 84 %-ot. Figyelembe véve a betegség jóindulatú eredetét és a betegek várható élettartamát, ez még mindig egy elfogadhatatlanul rossz mutató.

Az újszerű kezelés kiindulópontja a betegség újragondolása volt. A jóindulatú epeúti szűkület heges alapú, vagyis háttérben inflammatoricus reakció szerepel, nem specifikus chronicus gyulladással és következményes transmuralis fibrosissal. A hegek kezelésére a plasztikai sebészetben bevett módszer a kortikoszteroid alkalmazása, ezt más jóindulatú szűkületek esetén eredményesen alkalmazták már korábban. A pilot study során öt beteg esetén vizsgáltuk ezt az újszerű terápiás megoldást. A kezelés alatt intralaesionalis kortikoszteroid injekciót adtunk, majd ballonnal tágítottuk a szűkületet és ezt összesen háromszor ismételtük havonta. A betegek átlagos utánkövetési ideje 30,24 hónap volt (14,5-44,6 hónap/ beteg). A betegségmentes túlélést az első beteg kizárása után kalkuláltuk, amely 34,175 hónap volt. A pilot vizsgálat során nem észleltünk mellékhatást, 16 kezelés alatt egy, konzervatív módon kezelhető minor komplikáció (cholangitis) alakult ki, amelyet inkább magának a percutan technika szövődményének tartunk. Mind az öt esetben a szűkületek tartós, radikális extenzióját érték el. Ez az innováció a hosszútávú eredményesség tekintetében biztató eredményű és egy alternatív megoldás lehet a jóindulatú epeúti szűkületek kezelésében, de ennek magas evidenciájú bizonyításához további klinikai tanulmányok szükségesek.

8. SUMMARY

Benign biliary stricture is a rare condition and there is no consensus concerning its best therapy in current clinical practice. Bile duct decompression can be achieved by endoscopy, percutaneous transhepatic intervention, or surgery. We made a metaanalysis to compare these techniques and the main limitation was the comparability of the selected studies. We used different statistical methods to compensate these differences. According to the opinion of the specialists and the results of numerous non-randomized publications, the use of single plastic stent is not recommended. Surgery showed in the highest long term stricture resolution rate with 84 %, followed by multiple plastic stent insertion with 79 %, the percutaneous transhepatic treatment and the covered SEMS with 75 %, although the difference was not significant. Generally, long term stricture resolution rate is still not more than 84 %, irrespectively of the chosen therapy. Considering the benign behavior of the disease and the life expectancy of the patients it is still unacceptably low.

The starting point of our novel treatment was the reevaluation of the disease. The pathophysiological mechanism involved in benign biliary stricture development is chronic inflammation accompanied with transmural fibrosis. To use corticosteroid in scar therapy is a gold-standard in the field of plastic surgery, and it is successfully used already in other benign lesions' therapy. We examined in five patients this novel treatment in the pilot study. During the treatment intramucosal corticostreoid injection was performed combined with balloon dilatation and it was repeated monthly three times. The patients' median follow-up period was 30.24 months (range 14.5 to 44.6 months). The disease-free survival rate, calculated after excluding the first patient (who died of heart attack), was 34.175 months. During the pilot study 16 treatments were carried out and there were no side effects or major complications, only one minor complication (cholangitis) occurred, which probably a complication of the percutaneous technique itself and treated conservatively. All five cases showed lasting and radical extension. This innovation is encouraging in terms of long-term efficacy and may be an alternative solution to treat benign biliary strictures, but further clinical studies are needed to prove this with high evidence.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Wolfram, D., Tzankov, A., Pulzl, P., and Piza-Katzer, H. (2009) Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg* **35**, 171-181
2. Laasch, H. U., and Martin, D. F. (2002) Management of benign biliary strictures. *Cardiovasc Intervent Radiol* **25**, 457-466
3. Tocchi, A., Mazzoni, G., Liotta, G., Costa, G., Lepre, L., Miccini, M., De Masi, E., Lamazza, M. A., and Fiori, E. (2000) Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. *Arch Surg* **135**, 153-157
4. Davids, P. H., Tanka, A. K., Rauws, E. A., van Gulik, T. M., van Leeuwen, D. J., de Wit, L. T., Verbeek, P. C., Huibregtse, K., van der Heyde, M. N., and Tytgat, G. N. (1993) Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? *Ann Surg* **217**, 237-243
5. Morgan K.A., C. G. A., Adams D.B. (2016) *Surgery or Endoscopy for Bile Duct Strictures Secondary to Chronic Pancreatitis?*. In: *Millis J., Matthews J. (eds) Difficult Decisions in Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. Difficult Decisions in Surgery: An Evidence-Based Approach.*
6. van Boeckel, P. G., Vleggaar, F. P., and Siersema, P. D. (2009) Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterol* **9**, 96
7. Shanbhogue, A. K., Tirumani, S. H., Prasad, S. R., Fasih, N., and McInnes, M. (2011) Benign biliary strictures: a current comprehensive clinical and imaging review. *AJR Am J Roentgenol* **197**, W295-306
8. Ma, M. X., Jayasekeran, V., and Chong, A. K. (2019) Benign biliary strictures: prevalence, impact, and management strategies. *Clin Exp Gastroenterol* **12**, 83-92
9. Altman, A., and Zangan, S. M. (2016) Benign Biliary Strictures. *Semin Intervent Radiol* **33**, 297-306
10. Chang, J. H., Lee, I., Choi, M. G., and Han, S. W. (2016) Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* **22**, 1593-1606

11. Roos, F. J. M., Poley, J. W., Polak, W. G., and Metselaar, H. J. (2017) Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **31**, 227-235
12. Buis, C. I., Verdonk, R. C., Van der Jagt, E. J., van der Hilst, C. S., Slooff, M. J., Haagsma, E. B., and Porte, R. J. (2007) Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* **13**, 708-718
13. Chun, K. (2014) Recent classifications of the common bile duct injury. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* **18**, 69-72
14. Brugge, W. R. (2019) Bile Duct Strictures.
15. Choi, J. W., Kim, T. K., Kim, K. W., Kim, A. Y., Kim, P. N., Ha, H. K., and Lee, M. G. (2003) Anatomic variation in intrahepatic bile ducts: an analysis of intraoperative cholangiograms in 300 consecutive donors for living donor liver transplantation. *Korean J Radiol* **4**, 85-90
16. Oh, H. C. (2016) Percutaneous Transhepatic Cholangioscopy in Bilioenteric Anastomosis Stricture. *Clin Endosc* **49**, 530-532
17. Zhu, J. Q., Li, X. L., Kou, J. T., Dong, H. M., Liu, H. Y., Bai, C., Ma, J., and He, Q. (2017) Bilioenteric anastomotic stricture in patients with benign and malignant tumors: prevalence, risk factors and treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* **16**, 412-417
18. Loh R., B. G. K., Madhavan K. (2018) Benign Biliary Strictures. In *Surgical Diseases of the Pancreas and Biliary Tree* (Barreto S., W. J., ed) pp. pp 179-207
19. Takacs, T., Czako, L., Dubravcsik, Z., Farkas, G., Hegyi, P., Hritz, I., Kelemen, D., Lasztity, N., Morvay, Z., Olah, A., Pap, A., Parniczky, A., Patai, A., Sahin-Toth, M., Szentkereszti, Z., Szmola, R., Tiszlavicz, L., Szucs, A., and Magyar Hasnyalmirigy, M. (2015) [Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil* **156**, 262-288
20. Nguyen Canh, H., and Harada, K. (2016) Adult bile duct strictures: differentiating benign biliary stenosis from cholangiocarcinoma. *Med Mol Morphol* **49**, 189-202
21. Dubravcsik, Z., Farkas, G., Hegyi, P., Hritz, I., Kelemen, D., Lasztity, N., Morvay, Z., Olah, A., Pap, A., Parniczky, A., Sahin-Toth, M., Szentkereszti, Z.,

- Szmola, R., Takacs, T., Tiszlavicz, L., Szucs, A., Czako, L., and Magyar Hasnyalmirigy Munkacsoport, H. P. S. G. (2015) [Autoimmune pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil* **156**, 292-307
22. Valderrama-Trevino, A. I., Granados-Romero, J. J., Espejel-Deloiza, M., Chernitzky-Camano, J., Barrera Mera, B., Estrada-Mata, A. G., Ceballos-Villalva, J. C., Acuna Campos, J., and Arguero-Sanchez, R. (2017) Updates in Mirizzi syndrome. *Hepatobiliary Surg Nutr* **6**, 170-178
 23. Huang, C., Murphy, G. F., Akaishi, S., and Ogawa, R. (2013) Keloids and hypertrophic scars: update and future directions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* **1**, e25
 24. Choi, S. H., Han, J. K., Lee, J. M., Lee, K. H., Kim, S. H., Lee, J. Y., and Choi, B. I. (2005) Differentiating malignant from benign common bile duct stricture with multiphasic helical CT. *Radiology* **236**, 178-183
 25. Topazian, M. (2012) Endoscopic ultrasonography in the evaluation of indeterminate biliary strictures. *Clin Endosc* **45**, 328-330
 26. Brugge, W. R., and Van Dam, J. (1999) Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med* **341**, 1808-1816
 27. Nakai, Y., Kogure, H., Isayama, H., and Koike, K. (2019) Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage for Benign Biliary Diseases. *Clin Endosc* **52**, 212-219
 28. Hopkins, L. O., Feyssa, E., Parsikia, A., Khanmoradi, K., Zaki, R., Campos, S., Araya, V., Tran, H., and Ortiz, J. (2011) Tc-99m-BrIDA hepatobiliary (HIDA) scan has a low sensitivity for detecting biliary complications after orthotopic liver transplantation in patients with hyperbilirubinemia. *Ann Nucl Med* **25**, 762-767
 29. Ferreira, R., Loureiro, R., Nunes, N., Santos, A. A., Maio, R., Cravo, M., and Duarte, M. A. (2016) Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of benign biliary strictures: What's new? *World J Gastrointest Endosc* **8**, 220-231
 30. Young, M., and Mehta, D. (2019) Percutaneous Transhepatic Cholangiogram. In *StatPearls*, Treasure Island (FL)
 31. Dadhwal, U. S., and Kumar, V. (2012) Benign bile duct strictures. *Med J Armed Forces India* **68**, 299-303

32. Pereira, P., Peixoto, A., Andrade, P., and Macedo, G. (2017) Peroral cholangiopancreatography with the SpyGlass(R) system: what do we know 10 years later. *J Gastrointestin Liver Dis* **26**, 165-170
33. Oh, C. H. (2020) When the Going Gets Tough: Utilization of SpyGlass, or Drainage Followed by Stone Removal. The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract 25.1 (2020): 24-28. *The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract* **25(1)**, 24-28.
34. Kotha, S., Berry, P., Webster, G., & Wong, T. . (2019) Cholangioscopic management of proximally migrated biliary stent using a novel through-the-cholangioscope snare. . *Endoscopy*.
35. Mangiavillano, B., Pagano, N., Baron, T. H., Arena, M., Iabichino, G., Consolo, P., Opocher, E., and Luigiano, C. (2016) Biliary and pancreatic stenting: Devices and insertion techniques in therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasonography. *World J Gastrointest Endosc* **8**, 143-156
36. Costamagna, G., and Carr-Locke, D. L. (2019) Pancreaticobiliary therapy (biliary): plastic stents, metal stents and ... beyond. *Endoscopy* **51**, 809-810
37. Schmidt, A., Pickartz, T., Lerch, M. M., Fanelli, F., Fiocca, F., Lucatelli, P., Cereatti, F., Hoffmeister, A., van Steenberg, W., Kraft, M., Meier, B., and Caca, K. (2017) Effective treatment of benign biliary strictures with a removable, fully covered, self-expandable metal stent: A prospective, multicenter European study. *United European Gastroenterol J* **5**, 398-407
38. Dumonceau, J. M., Tringali, A., Papanikolaou, I. S., Blero, D., Mangiavillano, B., Schmidt, A., Vanbiervliet, G., Costamagna, G., Deviere, J., Garcia-Cano, J., Gyokeres, T., Hassan, C., Prat, F., Siersema, P. D., and van Hooft, J. E. (2018) Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy* **50**, 910-930
39. Chandrashekhara, S. H., Gamanagatti, S., Singh, A., and Bhatnagar, S. (2016) Current Status of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Palliation of Malignant Obstructive Jaundice: A Review. *Indian J Palliat Care* **22**, 378-387

40. Horváth Ö. P., K. J. (2014) *Littmann Sebészeti Műtéttan*, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest
41. Jablonska, B., Lampe, P., Olakowski, M., Gorka, Z., Lekstan, A., and Gruszka, T. (2009) Hepaticojejunostomy vs. end-to-end biliary reconstructions in the treatment of iatrogenic bile duct injuries. *J Gastrointest Surg* **13**, 1084-1093
42. Asbun H., S. M., Ceppa E., Auyang E. . (2020) *The SAGES Manual of Biliary Surgery*. , Springer, Cham, USA
43. Horváth Ö. P., O. A. (2017) *Sebészet*, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest
44. Jarnagin, W. R. (2017) *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2-Volume Set (Sixth Edition)*, Elsevier, USA
45. Khajanchee, Y. S., Cassera, M. A., Hammill, C. W., Swanstrom, L. L., and Hansen, P. D. (2012) Outcomes following laparoscopic choledochoduodenostomy in the management of benign biliary obstruction. *J Gastrointest Surg* **16**, 801-805
46. Jang, S. I., Lee, K. H., Yoon, H. J., and Lee, D. K. (2017) Treatment of completely obstructed benign biliary strictures with magnetic compression anastomosis: follow-up results after recanalization. *Gastrointest Endosc* **85**, 1057-1066
47. Hu, B., Gao, D. J., Wu, J., Wang, T. T., Yang, X. M., and Ye, X. (2014) Intraductal radiofrequency ablation for refractory benign biliary stricture: pilot feasibility study. *Dig Endosc* **26**, 581-585
48. Siiki, A., Sand, J., and Laukkarinen, J. (2018) A systematic review of biodegradable biliary stents: promising biocompatibility without stent removal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **30**, 813-818
49. (Eds.), D. D. a. S. M. A. (2019) *Regenerative Medicine and Plastic Surgery*, Springer, Cham, Switzerland
50. Chiriac, A. (2019) *Scars*, Intechopen
51. Del Toro, D., Dedhia, R., and Tollefson, T. T. (2016) Advances in scar management: prevention and management of hypertrophic scars and keloids. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **24**, 322-329
52. Chen, H. C., Yen, C. I., Yang, S. Y., Chang, C. J., Yang, J. Y., Chang, S. Y., Chuang, S. S., and Hsiao, Y. C. (2017) Comparison of Steroid and Botulinum

- Toxin Type A Monotherapy with Combination Therapy for Treating Human Hypertrophic Scars in an Animal Model. *Plast Reconstr Surg* **140**, 43e-49e
53. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., and Group, P. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* **151**, 264-269, W264
 54. Gauglitz, G. G., Korting, H. C., Pavicic, T., Ruzicka, T., and Jeschke, M. G. (2011) Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* **17**, 113-125
 55. Sahajpal, A. K., Chow, S. C., Dixon, E., Greig, P. D., Gallinger, S., and Wei, A. C. (2010) Bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: timing of repair and long-term outcomes. *Arch Surg* **145**, 757-763
 56. Bartoli, E., Delcenserie, R., Yzet, T., Brazier, F., Geslin, G., Regimbeau, J. M., and Dupas, J. L. (2005) Endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* **29**, 515-521
 57. Parlak, E., Disibeyaz, S., Odemis, B., Koksall, A. S., Kucukay, F., Sasmaz, N., and Sahin, B. (2015) Endoscopic treatment of patients with bile duct stricture after cholecystectomy: factors predicting recurrence in the long term. *Dig Dis Sci* **60**, 1778-1786
 58. de Reuver, P. R., Rauws, E. A., Vermeulen, M., Dijkgraaf, M. G., Gouma, D. J., and Bruno, M. J. (2007) Endoscopic treatment of post-surgical bile duct injuries: long term outcome and predictors of success. *Gut* **56**, 1599-1605
 59. Tarantino, I., Mangiavillano, B., Di Mitri, R., Barresi, L., Mocciano, F., Granata, A., Masci, E., Curcio, G., Di Pisa, M., Marino, A., and Traina, M. (2012) Fully covered self-expandable metallic stents in benign biliary strictures: a multicenter study on efficacy and safety. *Endoscopy* **44**, 923-927
 60. Farnbacher, M. J., Rabenstein, T., Ell, C., Hahn, E. G., and Schneider, H. T. (2000) Is endoscopic drainage of common bile duct stenoses in chronic pancreatitis up-to-date? *Am J Gastroenterol* **95**, 1466-1471
 61. Moraca, R. J., Lee, F. T., Ryan, J. A., Jr., and Traverso, L. W. (2002) Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy. *Arch Surg* **137**, 889-893; discussion 893-884

62. Tuvignon, N., Liguory, C., Ponchon, T., Meduri, B., Fritsch, J., Sahel, J., Boyer, J., Legoux, J. L., Escourrou, J., Boustiere, C., Arpurt, J. P., Barthet, M., Tuvignon, P., Bommelaer, G., Ducot, B., and Prat, F. (2011) Long-term follow-up after biliary stent placement for postcholecystectomy bile duct strictures: a multicenter study. *Endoscopy* **43**, 208-216
63. AbdelRafee, A., El-Shobari, M., Askar, W., Sultan, A. M., and El Nakeeb, A. (2015) Long-term follow-up of 120 patients after hepaticojejunostomy for treatment of post-cholecystectomy bile duct injuries: A retrospective cohort study. *Int J Surg* **18**, 205-210
64. Schumacher, B., Othman, T., Jansen, M., Preiss, C., and Neuhaus, H. (2001) Long-term follow-up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy. *Endoscopy* **33**, 409-415
65. Stilling, N. M., Frstrup, C., Wettergren, A., Ugianskis, A., Nygaard, J., Holte, K., Bardram, L., Sall, M., and Mortensen, M. B. (2015) Long-term outcome after early repair of iatrogenic bile duct injury. A national Danish multicentre study. *HPB (Oxford)* **17**, 394-400
66. Yamaguchi, T., Ishihara, T., Seza, K., Nakagawa, A., Sudo, K., Tawada, K., Kouzu, T., and Saisho, H. (2006) Long-term outcome of endoscopic metallic stenting for benign biliary stenosis associated with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* **12**, 426-430
67. Glas, L., Courbiere, M., Ficarelli, S., Milot, L., Mennesson, N., and Pilleul, F. (2008) Long-term outcome of percutaneous transhepatic therapy for benign bilioenteric anastomotic strictures. *J Vasc Interv Radiol* **19**, 1336-1343
68. DePietro, D. M., Shlansky-Goldberg, R. D., Soulen, M. C., Stavropoulos, S. W., Mondschein, J. I., Dagli, M. S., Itkin, M., Clark, T. W., and Trerotola, S. O. (2015) Long-term outcomes of a benign biliary stricture protocol. *J Vasc Interv Radiol* **26**, 1032-1039
69. Rothlin, M. A., Lopfe, M., Schlumpf, R., and Largiader, F. (1998) Long-term results of hepaticojejunostomy for benign lesions of the bile ducts. *Am J Surg* **175**, 22-26

70. Misra, S., Melton, G. B., Geschwind, J. F., Venbrux, A. C., Cameron, J. L., and Lillemoe, K. D. (2004) Percutaneous management of bile duct strictures and injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: a decade of experience. *J Am Coll Surg* **198**, 218-226
71. Bonnel, D. H., and Fingerhut, A. L. (2012) Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign bilioenteric strictures: long-term results in 110 patients. *Am J Surg* **203**, 675-683
72. Kocher, M., Cerna, M., Havlik, R., Kral, V., Gryga, A., and Duda, M. (2007) Percutaneous treatment of benign bile duct strictures. *Eur J Radiol* **62**, 170-174
73. Sikora, S. S., Pottakkat, B., Srikanth, G., Kumar, A., Saxena, R., and Kapoor, V. K. (2006) Postcholecystectomy benign biliary strictures - long-term results. *Dig Surg* **23**, 304-312
74. Kahl, S., Zimmermann, S., Genz, I., Glasbrenner, B., Pross, M., Schulz, H. U., Mc Namara, D., Schmidt, U., and Malfertheiner, P. (2003) Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* **98**, 2448-2453
75. van Berkel, A. M., Cahen, D. L., van Westerloo, D. J., Rauws, E. A., Huibregtse, K., and Bruno, M. J. (2004) Self-expanding metal stents in benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy* **36**, 381-384
76. Cantu, P., Hookey, L. C., Morales, A., Le Moine, O., and Deviere, J. (2005) The treatment of patients with symptomatic common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis using partially covered metal stents: a pilot study. *Endoscopy* **37**, 735-739
77. Catalano, M. F., Linder, J. D., George, S., Alcocer, E., and Geenen, J. E. (2004) Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc* **60**, 945-952
78. Saxena, P., Diehl, D. L., Kumbhari, V., Shieh, F., Buscaglia, J. M., Sze, W., Kapoor, S., Komanduri, S., Nasr, J., Shin, E. J., and Singh, V. (2015) A US Multicenter Study of Safety and Efficacy of Fully Covered Self-Expandable Metallic Stents in Benign Extrahepatic Biliary Strictures. **60**, 3442-3448

79. Judah, J. R., and Draganov, P. V. (2007) Endoscopic therapy of benign biliary strictures. *World J Gastroenterol* **13**, 3531-3539
80. Gold, J. S. (2019) Cytologic Diagnosis of Bile Duct Strictures: Brush or Scrape? *Dig Dis Sci* **64**, 12-14
81. Kipp, B. R., Fritcher, E. G., Clayton, A. C., Gores, G. J., Roberts, L. R., Zhang, J., Levy, M. J., and Halling, K. C. (2010) Comparison of KRAS mutation analysis and FISH for detecting pancreatobiliary tract cancer in cytology specimens collected during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Mol Diagn* **12**, 780-786
82. Cote, G. A., Slivka, A., Tarnasky, P., Mullady, D. K., Elmunzer, B. J., Elta, G., Fogel, E., Lehman, G., McHenry, L., Romagnuolo, J., Menon, S., Siddiqui, U. D., Watkins, J., Lynch, S., Denski, C., Xu, H., and Sherman, S. (2016) Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **315**, 1250-1257
83. Haapamaki, C., Kylanpaa, L., Udd, M., Lindstrom, O., Gronroos, J., Saarela, A., Mustonen, H., and Halttunen, J. (2015) Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy* **47**, 605-610
84. Huszar, O., Kokas, B., Matrai, P., Hegyi, P., Petervari, E., Vincze, A., Par, G., Sarlos, P., Bajor, J., Czimmer, J., Mosztbacher, D., Marta, K., Zsiborasz, C., Varju, P., and Szucs, A. (2017) Meta-Analysis of the Long Term Success Rate of Different Interventions in Benign Biliary Strictures. *PLoS One* **12**, e0169618
85. Bartel, M. J., Higa, J. T., and Tokar, J. L. (2019) The Status of SEMS Versus Plastic Stents for Benign Biliary Strictures. *Curr Gastroenterol Rep* **21**, 29
86. Katanuma, A., Maguchi, H., Takahashi, K., Osanai, M., Yane, K., Kin, T., Matsumoto, K., Matsumori, T., Takaki, R., Gon, K., and Tomonari, A. (2014) Endoscopic management of benign biliary stricture: should we treat more aggressively? *Dig Endosc* **26**, 536-537
87. Costamagna, G., Pandolfi, M., Mutignani, M., Spada, C., and Perri, V. (2001) Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc* **54**, 162-168

88. Costamagna, G., Tringali, A., Mutignani, M., Perri, V., Spada, C., Pandolfi, M., and Galasso, D. (2010) Endotherapy of postoperative biliary strictures with multiple stents: results after more than 10 years of follow-up. *Gastrointest Endosc* **72**, 551-557
89. Artifon, E. L., Coelho, F., Frazao, M., Marques, S., Paione, J. B., Takada, J., Boaventura, P., Rebello, C., and Pinhata Otoch, J. (2012) A prospective randomized study comparing partially covered metal stent versus plastic multistent in the endoscopic management of patients with postoperative benign bile duct strictures: a follow-up above 5 years. *Rev Gastroenterol Peru* **32**, 26-31
90. Walter, D., Laleman, W., Jansen, J. M., van Milligen de Wit, A. W., Weusten, B. L., van Boeckel, P. G., Hirdes, M. M., Vleggaar, F. P., and Siersema, P. D. (2015) A fully covered self-expandable metal stent with antimigration features for benign biliary strictures: a prospective, multicenter cohort study. *Gastrointest Endosc* **81**, 1197-1203
91. Pausawasadi, N., Soontornmanokul, T., and Rerknimitr, R. (2012) Role of fully covered self-expandable metal stent for treatment of benign biliary strictures and bile leaks. *Korean J Radiol* **13 Suppl 1**, S67-73
92. Behm, B., Brock, A., Clarke, B. W., Ellen, K., Northup, P. G., Dumonceau, J. M., and Kahaleh, M. (2009) Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy* **41**, 547-551
93. Baron, T. H. (2011) Covered self-expandable metal stents for benign biliary tract diseases. *Curr Opin Gastroenterol* **27**, 262-267
94. Kim, J. H. (2011) Endoscopic stent placement in the palliation of malignant biliary obstruction. *Clin Endosc* **44**, 76-86
95. Zheng, X., Wu, J., Sun, B., Wu, Y. C., Bo, Z. Y., Wan, W., Gao, D. J., and Hu, B. (2017) Clinical outcome of endoscopic covered metal stenting for resolution of benign biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* **29**, 198-210
96. Khan, M. A., Baron, T. H., Kamal, F., Ali, B., Nollan, R., Ismail, M. K., Tombazzi, C., Artifon, E. L. A., Repici, A., and Khashab, M. A. (2017) Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. *Endoscopy* **49**, 682-694

97. Nitin, J., Nageshwar Reddy, D., and Singh, J. R. (2015) Benign hepaticojejunostomy stricture: not amenable to endoscopy/percutaneous transhepatic biliary drainage--what to do next? *Gastroenterology* **149**, 1341-1342
98. Tabibian, J. H., Asham, E. H., Goldstein, L., Han, S. H., Saab, S., Tong, M. J., Busuttil, R. W., and Durazo, F. A. (2009) Endoscopic treatment with multiple stents for post-liver-transplantation nonanastomotic biliary strictures. *Gastrointest Endosc* **69**, 1236-1243
99. Czerwonko, M. E., Huespe, P., Mazza, O., de Santibanes, M., Sanchez-Claria, R., Pekolj, J., Ciardullo, M., de Santibanes, E., and Hyon, S. H. (2018) Percutaneous Biliary Balloon Dilation: Impact of an Institutional Three-Session Protocol on Patients with Benign Anastomotic Strictures of Hepatojejunostomy. *Dig Surg* **35**, 397-405
100. Bowen, P. K., Shearier, E. R., Zhao, S., Guillory, R. J., 2nd, Zhao, F., Goldman, J., and Drelich, J. W. (2016) Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: from Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys. *Adv Healthc Mater* **5**, 1121-1140
101. Siiki, A., Rinta-Kiikka, I., Sand, J., and Laukkarinen, J. (2015) Biodegradable biliary stent in the endoscopic treatment of cystic duct leak after cholecystectomy: the first case report and review of literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **25**, 419-422
102. Mauri, G., Michelozzi, C., Melchiorre, F., Poretti, D., Tramarin, M., Pedicini, V., Solbiati, L., Cornalba, G., and Sconfienza, L. M. (2013) Biodegradable biliary stent implantation in the treatment of benign bilioplastic-refractory biliary strictures: preliminary experience. *Eur Radiol* **23**, 3304-3310
103. Hoffmeister, A., Mayerle, J., Beglinger, C., Buchler, M. W., Bufler, P., Dathe, K., Folsch, U. R., Friess, H., Izbicki, J., Kahl, S., Klar, E., Keller, J., Knoefel, W. T., Layer, P., Loehr, M., Meier, R., Riemann, J. F., Runzi, M., Schmid, R. M., Schreyer, A., Tribl, B., Werner, J., Witt, H., Mossner, J., Lerch, M. M., and members of the guideline, c. (2015) English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* **53**, 1447-1495

104. Zhang, X., Wang, X., Wang, L., Tang, R., and Dong, J. (2018) Effect of covered self-expanding metal stents compared with multiple plastic stents on benign biliary stricture: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **97**, e12039
105. G Almeida, P. D. (2020) Biodegradable versus multiple plastic stent implantation in benign biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. . *European Journal of Radiology*
106. Hengge, U. R., Ruzicka, T., Schwartz, R. A., and Cork, M. J. (2006) Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* **54**, 1-15; quiz 16-18
107. Mazdak, H., Izadpanahi, M. H., Ghalamkari, A., Kabiri, M., Khorrami, M. H., Nouri-Mahdavi, K., Alizadeh, F., Zargham, M., Tadayyon, F., Mohammadi, A., and Yazdani, M. (2010) Internal urethrotomy and intraurethral submucosal injection of triamcinolone in short bulbar urethral strictures. *Int Urol Nephrol* **42**, 565-568
108. Di Nardo, G., Oliva, S., Passariello, M., Pallotta, N., Civitelli, F., Frediani, S., Gualdi, G., Gandullia, P., Mallardo, S., and Cucchiara, S. (2010) Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc* **72**, 1201-1208
109. Ramage, J. I., Jr., Rumalla, A., Baron, T. H., Pochron, N. L., Zinsmeister, A. R., Murray, J. A., Norton, I. D., Diehl, N., and Romero, Y. (2005) A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol* **100**, 2419-2425
110. May, P., Stein, E. J., Ryter, R. J., Hirsh, F. S., Michel, B., and Levy, R. P. (1976) Cushing syndrome from percutaneous absorption of triamcinolone cream. *Arch Intern Med* **136**, 612-613
111. Dhar, S., Seth, J., and Parikh, D. (2014) Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian J Dermatol* **59**, 460-464
112. Takahashi, H., Arimura, Y., Okahara, S., Kodaira, J., Hokari, K., Tsukagoshi, H., Shinomura, Y., and Hosokawa, M. (2015) A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* **15**, 1

113. Kirtschig, G., Becker, K., Gunthert, A., Jasaitiene, D., Cooper, S., Chi, C. C., Kreuter, A., Rall, K. K., Aberer, W., Riechardt, S., Casabona, F., Powell, J., Brackenbury, F., Erdmann, R., Lazzeri, M., Barbagli, G., and Wojnarowska, F. (2015) Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **29**, e1-43
114. Van Assche, G. (2007) Intramural steroid injection and endoscopic dilation for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**, 1027-1028
115. Mendez-Nieto, C. M., Zarate-Mondragon, F., Ramirez-Mayans, J., and Flores-Flores, M. (2015) Topical mitomycin C versus intralesional triamcinolone in the management of esophageal stricture due to caustic ingestion. *Rev Gastroenterol Mex* **80**, 248-254
116. Kurt, O., Gevher, F., Yazici, C. M., Erboga, M., Dogru, M., and Aktas, C. (2017) Effect of Mitomycin - C and Triamcinolone on Preventing Urethral Strictures. *Int Braz J Urol* **43**, 939-945
117. Franzini, T., Moura, R., Rodela, G., Andraus, W., Herman, P., D'Albuquerque, L., and de Moura, E. (2015) A novel approach in benign biliary stricture - balloon dilation combined with cholangioscopy-guided steroid injection. *Endoscopy* **47 Suppl 1**, E571-572
118. Al Mahjoub, A., Menahem, B., Fohlen, A., Dupont, B., Alves, A., Launoy, G., and Lubrano, J. (2017) Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* **28**, 576-582
119. Huszar, O., Szijarto, A., Tihanyi, T., Harsanyi, L., and Szucs, A. (2019) A novel percutaneous transhepatic treatment of a benign bile duct stricture - a pilot study. *Croat Med J* **60**, 397-404

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Huszar, O ; Kokas, B ; Matrai, P ; Hegyi, P ; Petervari, E ; Vincze, A ; Par, G ; Sarlos, P ; Bajor, J ; Czimmer, J et al. **Meta-Analysis of the Long Term Success Rate of Different Interventions in Benign Biliary Strictures.** PLOS ONE 12 : 1 Paper: e0169618 , 15 p. (2017) IF:2,766
2. Huszár, Orsolya ; Szijarto, Attila ; Tihanyi, Tibor ; Harsányi, László ; Szücs, Ákos. **A novel percutaneous transhepatic treatment of a benign bile duct stricture – a pilot study.** CROATIAN MEDICAL JOURNAL 60 : 5 pp. 397-404., 8 p. (2019) IF: 1,624

Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Lektorált folyóiratban megjelent elsőszerezős közlemények

1. Huszár, Orsolya ; Baracs, József ; Tóth, Mariann ; Damjanovich, László ; Kotán, Róbert ; Lázár, György ; Mán, Eszter ; Baradnai, Gellért ; Oláh, Attila ; Benedek-Tóth, Zoltán et al. **Sebfertőzések gyakoriságának összehasonlítása colon- és rectumműtétek után triclosan bevonatú varróanyag (PDS plus®) és azonos alapanyagú nem bevont varróanyag (PDS II®) felhasználása esetén – multicentrikus, randomizált, klinikai tanulmány [A comparison of wound infection rates after colon and rectal surgeries using triclosan coated suture - a multi-center, randomized clinical study]** MAGYAR SEBÉSZET 65 : 3 pp. 83-91. , 9 p. (2012)
2. Huszár, Orsolya ; Hegedűs, Ivett ; Dérczy, Katalin ; Horváth, Örs Péter ; Bellyei, Árpád **Csontdestrukciót okozó, malignus tumort utánzó gossypiboma** MAGYAR TRAUMATOLÓGIA ORTOPÉDIA KÉZSEBÉSZET PLASZTIKAI SEBÉSZET 55 : 4 pp. 307-311., 5 p. (2012)

3. Huszár, Orsolya ; Weltner, János ; Harsányi, László **A sebkezelésben alkalmazott negatív nyomás terápia jelene** IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY / INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 14 : 3 pp. 21-23. , 3 p. (2015)
4. Huszar, O ; Zarand, A ; Szanto, G ; Juhasz, V ; Szekely, E ; Novak, A ; Molnar, BA ; Harsanyi, L **Lágyéksérvet utánzó gigantikus méretű myxoid leiomyoma [A giant myxoid leiomyoma mimicking an inguinal hernia]** ORVOSI HETILAP 157 : 10 pp. 392-395. , 4 p. (2016).

Lektorált folyóiratban megjelent társszerzős közlemények

1. Baracs, J ; Huszár, O ; Gadácsi, M ; Horváth, ÖP ; Wéber, Gy **A nyitott, feszülésmentes, illetve feszülés mellett végzett lágyéksérvműtét hosszú távú eredményei - retrospektív vizsgálat** MAGYAR SEBÉSZET 63 : 5 pp. 297-301. 5 p. (2010)
2. Baracs, J ; Huszar, O ; Sajjadi, SG ; Horvath, OP **Surgical site infections after abdominal closure in colorectal surgery using triclosan-coated absorbable suture (PDS Plus) vs. uncoated sutures (PDS II): a randomized multicenter study.** SURGICAL INFECTIONS 12 : 6 pp. 483-489. , 7 p. (2011). **IF: 1.651**
3. Sarlos, P ; Szemes, K ; Hegyi, P ; Garami, A ; Szabo, I ; Illes, A ; Solymar, M ; Petervari, E ; Vincze, A ; Par, G et al. **Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease. A meta-analysis.** JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 12 : 4 pp. 489-498. , 10 p. (2018) **IF: 6.637**
4. Varju, P ; Farkas, N ; Hegyi, P ; Garami, A ; Szabo, I ; Illes, A ; Solymar, M ; Vincze, A ; Balasko, M ; Par, G et al. **Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies.** PLOS ONE 12 : 8 Paper: e0182942 , 15 p. (2017) **IF: 2,766**

5. Zsiborasz, C ; Matics, R ; Hegyi, P ; Balasko, M ; Petervari, E ; Szabo, I ; Sarlos, P ; Miko, A ; Tenk, J ; Rostas, I et al. **Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: a meta-analysis of human studies** CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION 58 : 9 pp. 1419-1427. , 9 p. (2018) **IF: 6.015**

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, dr. Szücs Ákosnak, amiért hitt az ötletemben és azt megvalósította a gyakorlatban, majd a kutatás megszervezését, a szabadalmi eljárást és a tudományos munkánk kidolgozását magára vállalta.

Itt szeretném hálám kifejezni professzor Horváth Örs Péternek, akinek a klinikusi szemléletet köszönhetem és bármikor számíthattam bölcs tanácsaira, valamint meglátásaira a munkám során, aki hitt a primer plasztikai képzés hasznosságában és elindított rajta.

Köszönöm mind a Pécsi Tudomány Egyetem Sebészeti Klinika, mind a Semmelweis Egyetem 1. sz. Sebészeti Klinika dolgozóinak segítségét, akik hozzájárultak fejlődésemmhez és segítettek munkámat. Amikor pécsen elkezdtem a sebész rezidens képzést, alkalmam nyílt csapatban dolgozni és számos jó tanárom volt, akikre szeretettel emlékszem és sokat tanítottak, formáltak. Az V B orvosai személy szerint: dr. Kalmár Katalin, dr. Baracs József, dr. Papp András, dr. Orbán Lajos, dr. Cseke László, dr. Szabó Melinda.

A következő munkahelyemen az I. sz. Sebészeti Klinikán Harsányi László professzor végig támogatta a munkámat, ezért hálával tartozom neki. A Klinika fiataljai nagyon összetartóak voltak, bármikor fordulhattam hozzájuk bizalommal, ők: dr. Fekete Krisztina, dr. Vass Tamás, dr. Marjai Tamás, dr. Fülöp András, dr. Bán Kinga, dr. Ferreira Gábor, dr. Ónody Péter, dr. Hahn Oszkár, dr. Tihanyi Balázs. Az idősebb kollégák bölcsességükkel nyugóztak le, mint prof. Kupcsulik Péter, dr. Weltner János, dr. Friedman Gábor, egy-egy mondatot azt hiszem életem végéig nem fogok elfelejteni. A tudomány két keresztszülője pedig professzor dr. Tihanyi Tibor, aki bízott az elképzelésünkben és áldását adta első betegünk kezelésére, illetve dr. Szijártó Attila, aki mindvégig segítette munkánkat. Köszönöm Bialkó Zsuzsának, hogy az angio-t mindig tökéletesen előkészítette nekünk és minden kezelésünket végigasszisztálta és meghallgatta kétségeimet számos alkalommal.

Nem utolsó sorban szeretném köszönetem kifejezni a plasztikai sebész mentoraimnak, akiknek köszönhetem, hogy inspiráltak és ösztönöztek arra, hogy ne csak a tudásomat mélyítsem és értsem meg a dolgok miértjét, hanem minden esetet külön vizsgáljak és a képzeletem és meglévő tudásom alapján mindig a legjobb eredményre törekedjek. A szakmámhoz fűződő mély elhivatottságom nekik köszönhető, személy szerint dr. Molnár Béla Ákos, dr. Tizedes György, dr. Pavlovics Gábor, dr. Gohbt Sajjadi Sharham, dr. Kovács Gyula Barna és dr. Zapf István.

Köszönöm Nagy Zsófiának, hogy nem egyszer kijavította az angol dokumentumokat és dr. Horváth Zsófia barátnőmnek, aki számos alkalommal jó tanáccsal és segítséggel látott el a munkám és a disszertáció elkészítése során.

Természetesen ez a munka nem jöhetett volna létre háttérország nélkül, ezért a leghálásabb családomnak, a Férjemnek, Édesanyámnak, Édesapámnak, Húgomnak, a Sógoromnak és Verebes Orsolyának vagyok.

Végiggondolva azt, hogy mennyi emberre számíthatok halálával tölt el és köszönöm a sorsnak, hogy ennyi jó embert az utamba sodort.

12. FÜGGELÉK



RESEARCH ARTICLE

Meta-Analysis of the Long Term Success Rate of Different Interventions in Benign Biliary Strictures

Orsolya Huszár¹, Bálint Kokas¹, Péter Mátrai^{2,3}, Péter Hegyi^{3,4,5}, Erika Pétervári³, Áron Vincze⁶, Gabriella Pár⁶, Patrícia Sarlós^{4,6}, Judit Bajor^{4,6}, József Czimmer⁶, Dóra Mosztbacher^{4,7}, Katalin Márta³, Csaba Zsiborás³, Péter Varjú³, Ákos Szűcs^{1,3*}

1 Semmelweis University, **1st** Department of Surgery, Budapest, Hungary, **2** Institute of Bioanalysis, University of Pécs, Medical School, Pécs, Hungary, **3** Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, **4** Division of Translational Medicine, First Department of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, **5** Hungarian Academy of Sciences - University of Szeged, Momentum Gastroenterology Multidisciplinary Research Group, Szeged, Hungary, **6** Division of Gastroenterology, First Department of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary, **7** 1st Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

* szucs.akos@gmail.com



Abstract

OPEN ACCESS

Citation: Huszár O, Kokas B, Mátrai P, Hegyi P, Pétervári E, Vincze Á, et al. (2017) Meta-Analysis of the Long Term Success Rate of Different Interventions in Benign Biliary Strictures. PLoS ONE 12(1): e0169618. doi:10.1371/journal.pone.0169618

Editor: Gianfranco D. Alpini, Texas A&M University, UNITED STATES

Received: July 27, 2016

Accepted: December 20, 2016

Published: January 11, 2017

Copyright: © 2017 Huszár et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Background

Benign biliary stricture is a rare condition and the majority of the cases are caused by operative trauma or chronic inflammation based on various etiology. Although the initial results of endoscopic, percutaneous and surgical treatment are impressive, no comparison about long term stricture resolution is available.

Aims

The goal of this study was to compare the long term disease free survival in benign biliary strictures with various etiology after surgery, percutaneous transhepatic—and endoscopic treatment.

Methods

PubMed, Embase, and Cochrane Library were searched by computer and manually for published studies. The investigators selected the publications according to the inclusion and exclusion criteria, processed the data and assessed the quality of the selected studies. Meta-analysis of data of 24 publications was performed to compare long term disease free survival of different treatment groups.

Results

Compared the subgroups surgery resulted in the highest long term stricture resolution rate, followed by the percutaneous transhepatic treatment, the multiple plastic stent insertion and covered self-expanding metal stents (SEMS), however the difference was not significant. All

compared methods are significantly superior to the single plastic stent placement. Long term stricture resolution rate irrespectively of any therapy is still not more than 84%.

Conclusions

In summary, the use of single plastic stent is not recommended. Further randomized studies and innovative technical development are required for improving the treatment of benign biliary strictures.

Introduction

Benign biliary stricture is a rare condition and majority of the cases are caused by operative trauma, mainly after open, or laparoscopic cholecystectomy [1] [2]. The second most common cause is the fibrosis at the site of a surgical anastomosis [1]. Other conditions could also lead to benign bile duct obstruction like chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, cholelithiasis, impacted stones, sphincterotomy and infection of the biliary tract [3].

The symptoms vary in wide range from asymptomatic presence to complete obstruction with jaundice, pain, pruritus, biliary stones, cholangitis and biliary cirrhosis [3].

At the moment there are no ideal treatment for this disease, therefore come to a decision between the therapies is individual. The reocclusion rate is unacceptably high in all procedures, which is around 20% [2]. Real long term follow-up still does not exist making the comparison almost impossible.

The bottom line of surgical approach is to restore the bilio-digestive continuity. This could be reached by hepaticojejunostomy, choledochojejunostomy, or intrahepatic cholangiojejunostomy. The most preferable solution is hepaticojejunostomy in benign biliary strictures, however most of these patients are poor candidates for surgery due to malnutrition, cirrhosis, and portal hypertension [2, 4, 5].

The minimal invasive therapies mean repeatable interventions, which raise the amount of complications, such as cholangitis, bleeding or perforation. The type of the endoprosthesis and the etiology of the stricture can also determine the result of the intervention. The most peripheral treatment of benign biliary stricture is balloon dilatation by endoscopic or percutaneous manner. Percutaneous access could worsen life quality thank to the drainage for a shorter period. Single plastic stents used for bridging biliary obstruction are easy to apply and inexpensive, but have insufficient diameter and therefore short stent patency, which is requiring replacement every 2–3 months. Therefore, a widely used and most preferable alternative is a multiple plastic stent insertion. It is very effective, but the stent patency is short and additional endoscopic procedures required. Covered self-expandable metal stent can achieve larger diameter, providing longer stent patency with less endoscopic interventions, but is reported to have 80% to 90% long-term success rate after stent removal, which is still unacceptably high in a benign disease with long life expectance [6]. Therewithal, self-expandable metal stent has several early and late complications, such as biliary infection, pancreatitis, bleeding, perforation, and particularly early stent migration [3] [5, 7].

Considering the benefits and disadvantages, the best choice currently for benign stricture is the usage of multiple plastic stents, however covered self-expandable metal stents show a promising future as well [8].

Running through the literature there are numerous studies about success rate and short term disease free survival of different therapeutic modalities, but no randomized multicentric

studies exists where the long term results of different treatments could be compared. The aim of writing a meta-analysis on benign biliary disease, that this field in medicine is still unsolved and the question whether surgery, endoscopy, or transhepatic biliary intervention is the gold standard is still open.

Materials and Methods

Materials

All published journal articles, which were related to benign biliary stricture were searched in three main electronic databases, last search happened in 28.02.2016. It was not augmented with hand search. Computer research was done in databases of PubMed, Embase and Cochrane Library by three independent authors. The keywords were the following: benign biliary stricture, bile duct stricture, benign biliary obstruction, chronic pancreatitis, post-cholecystectomy, biliary stricture, biliary anastomosis, stent, surgery. (Database were narrowed by: benign biliary stricture AND stent AND surgery, chronic pancreatitis AND stent AND surgery, benign biliary obstruction AND surgery, benign biliary stricture AND stent, benign biliary stricture AND surgery, chronic pancreatitis AND stent, chronic pancreatitis AND surgery, post-cholecystectomy AND stent, post-cholecystectomy AND surgery, biliary stricture AND surgery, biliary stricture AND stent, biliary anastomosis AND surgery, biliary anastomosis AND stent, bile duct stricture AND stent, bile duct stricture AND surgery).

We excluded languages other than English. Based on the accelerated development of various endobiliary stents we decided to exclude publications about endoscopy before 2000. At the other therapeutic modalities there was no publication date restriction. Mesh words and free words were combined and the selection was performed manually.

Methods

Inclusion criteria. Benign strictures were included only. The disease types were chronic pancreatitis, postoperative stricture and iatrogenic trauma. All three treatments were included: surgery, endoscopic and percutaneous intervention. We evaluated all types of stents and their use: single plastic stent, multiple plastic stent, metal stent and fully covered metal stent. The surgical methods were choledochoduodenostomy, choledochojunostomy, hepatojejunostomy and hepaticojejunostomy. Both retrospective and prospective studies were accepted. Only publications with at least one-year follow-up after the close of the intervention according every single patient (definitive removal of stent) were included.

Exclusion criteria. All studies were excluded where the follow-up after the close of the interventional period were shorter than one year. To accurately evaluate the studies just full texts were accepted. Follow-up time had to be clearly identified or calculated as disease free survival and follow up time. Poor quality, repeated reports and mistakable results were not accepted.

Literature Screening, Quality Assessment, and Data Extraction

The literature was screened by the investigators independently, the quality of the studies was based on our inclusion and exclusion eligibility criteria. The data in all studies were then extracted before a cross-check of the results. The systematic review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis (PRISMA) guidelines [9].

According to the long term success rate numerous publications include data of patients into the final statistics who lost during the follow-up, other publications ignore that patients.

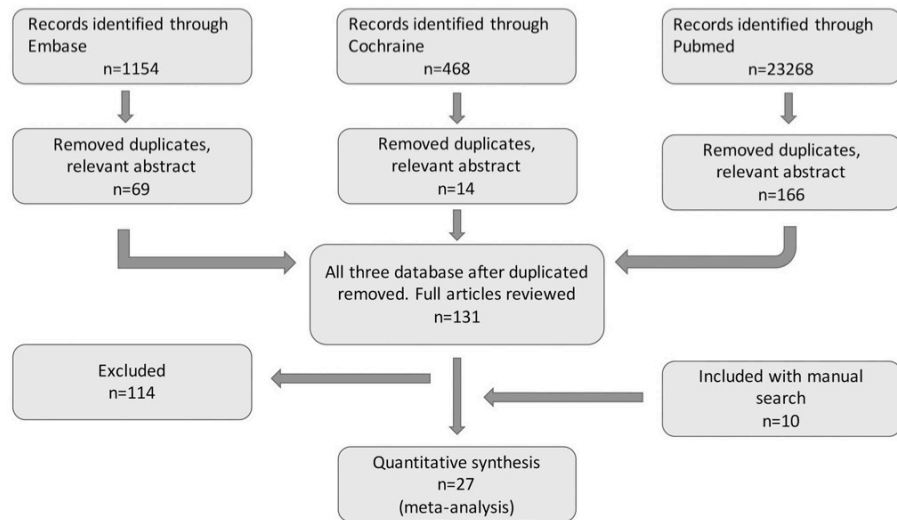


Fig 1. PRISMA diagram for the study.

doi:10.1371/journal.pone.0169618.g001

Therefore, we reevaluated the long term success rates and patient numbers in order to get comparable results: we subtracted the number of the patients lost during the follow up from the number of patients followed and divided this number (Fig 1).

Statistical Analysis

All meta-analysis were performed with random effect model using the Der Simonian and Laird method. Q-statistics and I^2 indicator were calculated in each case to assess heterogeneity. If the Q test is significant ($p < 0.1$) it implies that the effect sizes are more different from each other than it is expected due to random chance. In this case the diversity can be attributed to different clinical methods or the observed patients participating in the studies. I^2 indicator shows the percentage of effect size variability that cannot be attributed to random chance but other factors mentioned above.

During the analysis we had to realize that the follow up times reported by the authors varied in a very wide range, even within the same study. The biggest challenge of this work was to handle this difficulty and investigate whether the results effect the final conclusion. We used an alternative weighting method as well along with the conventional random effect weighting procedure: we multiplied the sample sizes with the (mean or median) follow up years making it possible for the follow up time to contribute to the weights. Bigger sample size results in smaller standard error which yields a bigger weight to the specific study and it allows us to see how the result change if we take into account this information in the weights. Comparing the results of the conventional weighting (Figs 2 and 3) and the one altered by the follow up time (Figs 4 and 5), the conclusions are robust concerning this difference. The two weighting methods yields almost exactly the same estimates and therefore do not affect the conclusion of the

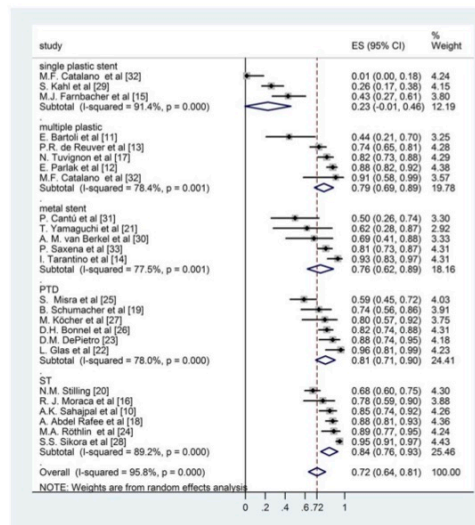


Fig 2. Forest plot comparing long term stricture resolution in different subgroups using modified rate with ordinary weighting.

doi:10.1371/journal.pone.0169618.g002

analysis. To prove that the success rates show no association with the follow up times, we performed a meta regression. During this investigation we found that the result does not support the hypothesis that longer follow up time associates with bigger success rate (Coefficient of follow up time = 0.1 p = 0.18). We investigated the same question by the different techniques (subgroups) because even if there is no association concerning all of the studies there could be one in the different subgroups. However, the results show no association in either of the subgroups. In case of single plastic there were not enough studies to perform the meta regression (S2 Fig).

To compare the long term success rates of different treatments, we used subgroup analysis, $p < 0.05$ indicating significant difference

Finally, we tested the presence of publication bias using Egger's test using $p < 0.1$ for detecting significant bias.

Comprehensive Meta-Analysis Software (Biostat Inc.) and Stata 11 SE (Stata Corp.) were used for the computations and graphs.

Results

Characteristics of the included studies

According to the inclusion and exclusion criteria a total of 24 articles were included in the present meta-analysis. One of the article contained two groups, which were calculated individually. 14 publications of them were retrospective cohort studies, 11 were prospective trials, one of them contained both retrospective and prospective results. No randomized controlled study was found.

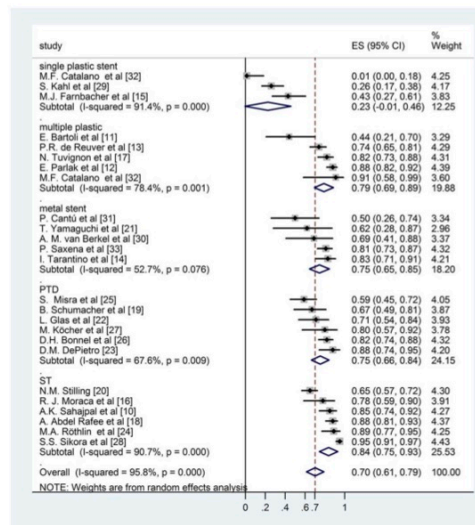


Fig 3. Forest plot comparing long term stricture resolution in different subgroups using originally published rate with ordinary weighting.

doi:10.1371/journal.pone.0169618.g003

The publications were divided into 3 main subgroups according to the therapeutic modality: 6 publications in surgery, 13 in endoscopic and 6 in percutaneous transhepatic treatment. Endoscopic interventions were further classified into 3 subgroups based on the stent material: 3 with single plastic stent, 5 with multiple plastic stent and 5 with covered metal stent insertion. (Table 1 [10–33])

Publication bias analysis

The Egger's test showed no indication of publication bias (two sided $p = 0.793$) in long term success rates.

Subgroup analysis of modified long term success rate

Six studies reported the long term disease free survival of surgical intervention. As shown in Fig 2, the weighted mean of the surgical group was (ES 0.84; 95% CI [0.76; 0.93]). Within the endoscopically treated group, the weighted long term success rate of 3 studies with single plastic stent insertion was (ES 0.23; 95% CI [-0.01; 0.46]), 5 studies with multiple plastic stent insertion was (ES 0.79; 95% CI [0.69; 0.89]) and 5 studies with covered metal stent was (ES 0.76; 95% CI [0.62; 0.89]). The pooled mean value of percutaneous transhepatic drainage proved to be (ES 0.81; 95% CI [0.71; 0.90]). These data do not differ significantly from data with follow-up weighting discussed previously (Fig 4).

Comparing the data of different groups by subgroup analysis shows no significant difference between surgical intervention, percutaneous transhepatic intervention and endoscopic multiple plastic stent or covered metal stent insertion (surgery vs. covered metal stent $p = 0.19$;

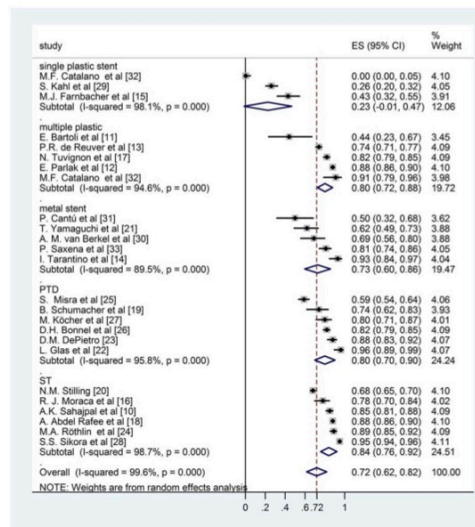


Fig 4. Forest plot comparing long term stricture resolution in different subgroups using modified rate with follow-up weighting.

doi:10.1371/journal.pone.0169618.g004

surgery vs. multiple plastic stent $p = 0.335$; PTD—covered metal stent $p = 0.342$). However single plastic stent insertion indicates significantly worse long term disease free survival compared any other therapeutic modalities (covered metal stent—single plastic stent $p = 0.001$; multiple plastic stent—single plastic stent $p < 0.001$; PTD—single plastic stent $p < 0.001$; surgery—single plastic stent $p < 0.001$).

Subgroup analysis of originally published long term success rate

Calculating with the previously presented subgroups we compared the long term success rate of different groups originally published in the publications but no difference was detected surgery—ES 0.84; 95% CI [0.75; 0.93], single plastic stent insertion—ES 0.23; 95% CI [-0.01; 0.46], multiple plastic stent insertion—ES 0.79; 95% CI [0.69; 0.89], covered metal stent insertion—ES 0.75; 95% CI [0.65; 0.85], percutaneous transhepatic intervention—(ES 0.75; 95% CI [0.66; 0.84]). (Fig 3). These data do not differ significantly from data with follow-up weighting discussed previously (Fig 5).

Discussion

The benign biliary strictures represent a clinical diagnostic category which is extremely wide under many points of view. The clinically relevant approach is that all bile duct strictures in patients with obstructive jaundice should be considered malignant unless a benign etiology is definitively identifiable. However, the diagnostic arsenal has some uncertainty in store. ERCP or PTC with sampling is indispensable but it is limited by low sensitivity. The addition of FISH, Kras/p53 mutation analysis can give further important evidence that may help improve

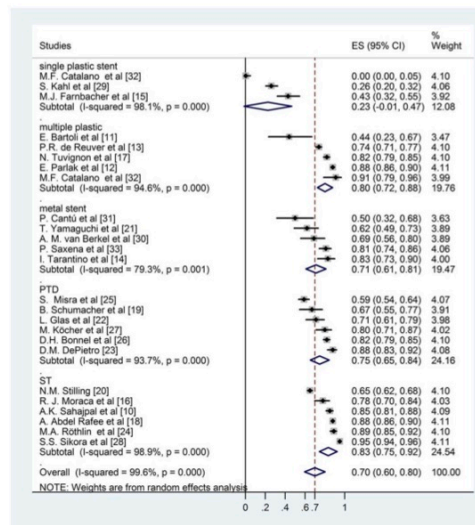


Fig 5. Forest plot comparing long term stricture resolution in different subgroups using originally published rate with follow-up weighting.

doi:10.1371/journal.pone.0169618.g005

the diagnostic yield. EUS-FNA has been shown to be effective in diagnosing malignancy in patients with biliary strictures and should be considered as the initial endoscopic modality in all patients with suspected biliary strictures without obstructive jaundice. Use of intraductal ultrasound and cholangioscopy is limited due to the availability. Taking into consideration the above mentioned limitation of the diagnosis, publications selected for this meta-analysis undisputedly excluded the malignant diseases.

In order to reduce biases and limitations from the benign etiologies we focused on chronic pancreatitis, postoperative stricture and iatrogenic trauma where every examined modality can have a role in the treatment.

Several publications and randomized studies exist about short term results of the treatment of benign bile duct strictures.[34, 35] These articles shows promising clinical success rates of the endoscopic treatment but the results are still hardly acceptable in a benign disease. As above mentioned, randomized controlled prospective studies focusing on the long term results of the treatment of benign biliary stenosis are not published in the literature.

There are different treatment procedures available for bile duct stenosis but the gold standard method is still not defined. According to the clinical practice endoscopic treatment and stent implantation with or without balloon dilatation is widely used as first line therapy, since it is effective, safe, noninvasive and repeatable. Dilatation of strictures is mainly used as a supplementary technique before stent insertion and rarely as a single method. In case of benign strictures plastic stents are the first choice, and non-covered self-expandable metal stents are almost exclusively used in malignant diseases. According to the paper of Katanuma et al. single plastic stent insertion usually does not achieve good short and long term results

Table 1. Patient Information of the Included Studies.

Manuscript	Single center (SC) / multi center (MC)	Year	Type of intervention (endoscopic—ET, percutaneous transhepatic drainage—PTD, surgery ST)	Stent type (metal stent, MS, single plastic stent, SPS, multiple plastic stent—MPS)	Number of patients	Not treated	Modified long term success rate	Long term success rate %	Lost during follow up	Number of patients in follow up	Long term follow up time (mean)	Long term follow up time (median)	SD	range
Payal Saxena et al.	MC	2015	ET	MS	123	14	81%	81%	0	109		18.5 month		49–3month
Tarantino I et al.	MC	2011	ET	MS	62	0	93%	83%	0	56		15.9 months		10 months
A. M. von Bockel et al.	SC	2003	ET	MS	13	0	69%	69%	0	13	50 months			6–86 months
P. Ciuntu et al.	SC	2004	ET	MS	14	0	50%	50%	0	14		22months		12–33 months
Taletto Yemiguchi et al.	MC	2006	ET	MS	8	0	62%	62%	3	8	88.8 months			79–99.6 months
N. Tuvignon et al.	MC	2011	ET	MPS	124	28	82%	82.30%	0	96		73.2 months		0.96–245.6 months
Erlan Parak et al.	SC	2014	ET	MPS	238	83	88.40%	89%	0	156		78 months		12–198 months
Philip R de Reuver et al.	MC	2007	ET	MPS	110	0	74%	74%	0	110	91.2 months		44.4 months	
Eric Bartoli et al.	MC	2005	ET	MPS	15	2	44.40%	44.40%	4	13	16 months			4–48 months
Catalano MF et al.	SC	2004	ET	MPS	12	0	91%	91%	0	12	46.8 months			
S. Khal et al.	SC	2003	ET	SPS	69	8	26%	26.20%	0	61		40months		18–66 months
Fainbacher et al.	MC	2000	ET	SPS	31	0	43%	43%	8	31	28months			
Catalano MF et al.	SC	2004	ET	SPS	34	0	0%	0%	21	36	50.4 months			
Ludvine Glas et al.	SC	2008	PTD		39	1	96%	71%	5	33	33.9 months			11.3–65.2 months
B. Schumacher et al.	MC	2001	PTD		34	3	74%	67%	0	31		24.2 months	15.7 months	
Savijy et al.	SC	2004	PTD		51	0	58.80%	58.80%	2	51		77 months	31 months	23–140 months
Daniel M. De Pietro	SC	2015	PTD		71	18	88%	88%	0	42	56.4 months			0–144 months
Marin Kocher et al.	SC	2007	PTD		21	1	80%	80%	0	20	62.4 months			16–132 months
Didier H.	SC	2012	PTD		111	1	82%	82%	37	110	59 months			0.5–278 months
Nicolas M. Stilling	MC	2015	ST		139	0	68%	65%	7	139		114 months		0–182 months
Ahmed Abdulate et al.	SC	2015	ST		120	no data	88.30%	88.30%	0	120		149 months		70–246 months
A.K. Sahajpal et al.	MC	2010	ST		69	1	85%	85%	0	68		71.5 months		0–120 months
R. J. Moraca et al.	SC	2002	ST		27	0	78%	78%	0	27		54months		1–108 months
A.R. Markus et al.	SC	1997	ST		51	1	88.50%	89%	15	50		91.2 month		2–13yrs
S.S. Sikora et al.	SC	2005	ST		245	5	95%	95%	0	225	90 months			25–187 month

doi:10.1371/journal.pone.0169618.t001

in terms of benign biliary stricture resolution due to their limited stent diameter, single plastic stents have only short-term patency rates [36]. Multiple stenting published by Costamagna is a more aggressive treatment associated with better results [37] [38]. Although some authors are preferring multiple plastic stent insertion due to the longer occlusion free survival [39], these procedures also have limitations: patient compliance is needed and the risk of stent related complications such as cholangitis is higher. Multiple plastic stents provide bigger lumen size than single stents because the lumen of the implanted stents adds up and the more stent is implanted the less chance is there for an obstruction. There are wide variety of complications that have been reported from the harmless transient stent clogging to severe cholangitis and death.

However, the number of publications about partially or fully covered metal stents used in benign cases are increasing although the indication of these prosthesis are still controversial [3, 14, 40, 41]. Covered self-expandable metal stents appear as a good alternative option, since they have an increased radial diameter, longer stent patency compared to single plastic stents, easier insertion technique and similar efficacy. It should be noted that stent migration is the major problem of fully covered self-expanding metal stents (FCSEMS) [42]. To minimize stent migration, numerous technical modification was done. However, data that clearly demonstrate the superiority of FCSEMS over multiple plastic stenting are lacking [43]. There are also several technical situations where endoscopic procedure cannot be carried out such as a stricture of a bilio-digestive anastomosis which can make endoscopic intervention cumbersome compared to surgery [44].

According to the above mentioned there is a lack of published comparisons and randomized trials, so the acceptable long term effectivity of endoscopic treatment is still doubtful. Due to the heterogeneity of the disease we can get result in a wide spectrum. Cholestasis in patients with chronic pancreatitis may be remedied by endoscopic or surgical means, although endoscopic stent therapy is of lasting success for more than 12 months in only one-third of patients (English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, etiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis—Englischsprachige Version der S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis A. Hoffmeister et al.). A prospective study by Kahl showed an even poorer long-term effect of stent therapy of benign biliary stricture associated to calcifying chronic pancreatitis [29, 45]. The German guideline recommends surgical intervention, if symptoms or cholestasis persist after temporary endoscopic therapy (Level of evidence grade 2b, recommendation grade B, strong consensus) [45].

The role of percutaneous intervention is disputed as well. While endoscopic treatment of patients with previous surgery is technically difficult and anatomical location of the stricture can also result in a low success rate, percutaneous treatment has to be an option in referral centers with adequate case volume and expertise. The use of extracorporeal drain may affect patient's quality of life. PTD should be an option in cases, where surgery is unsuitable due to severe comorbidities or technical challenge such as portal hypertension. The modality allows almost all techniques used in endoscopy: balloon dilatation, stent implantation.

New technologies—such as biodegradable stents or intraductal radiofrequency ablation—are under development to overcome the drawbacks of the existing procedures but there are no evidence about their long term efficacy on human population. [46–48] [49]

Initiated by the previously mentioned difficulties of treatments and lack of clinical data with high evidence we compared several treatment possibilities to find out which is the most effective in long term. Retrospective and prospective studies were also included, both type of studies can give evidences with acceptable and comparable quality in term of long term success rate. Related to that topic some other questions would be interesting as minor and major

complications, quality of life etc, but the published data of the selected publications, the retrospective way of data collection does not allow us compare data and frame conclusions in these terms.

Many studies imply that metal or plastic stenting, PTD or surgery is the optimal procedure but none of them reached a consensus and the question remained unanswered. It should be noted that the aim of that study is to compare long term stricture resolution rate of different modalities. However, it is clear that long term disease free survival alone cannot turn the scales. Other parameters such as clinical success rate, complications, life quality, finances influencing the argument should be considered as well. We reviewed a numerous studies written in this topic to find out the answer. As we filtered the articles and compared the results we faced many obstacles that made our results limited. All articles were nonrandomized, the methods applied in the studies were not standard and straight forward and the patient data was often retrospective. Some of them started with one therapy and during the follow up time used other one (if the implanted stent did not function the patient went under PTD or operation), the articles often do not detail the material and the number of the used prosthesis and the exchange frequency do not follow a strict protocol. Because of the retrospective fashion of the articles the follow up times were not standard the patients were followed as long as it was possible and in the publication mean or median follow up time was stated. These complaints show the poor quality of the current literature and all these difficulties made the meta-analysis troublesome.

To be able to make conclusions first we had to exclude articles because of the above mentioned limitations. The widely diversified diseases that lead to the stricture could not be taken into consideration either and the patients had to be managed as one homogenous cohort. Interpreting the long term success rate the unsuccessful primary interventions were not included into the final result in numerous publications typically with endoscopic interventions. Ignoring the initially non-treatable patients the long term success rate is difficult to compare in the different modalities. Due to the lack of available data the statistical comparison is hardly possible. However, adjudication of a success rate of an intervention should be influenced by the number of initially unsuccessful treatments indicating other—possibly successful therapeutic modality. On the other hand, comparison of data analyzing long term success rate according to originally published data and modified long term success rate described previously did not result in a significant difference.

Even within the same study the follow up times varied in a very wide range. The main limitation of this meta-analysis is the comparability of the selected studies. We made the same statistical analysis using an alternative weighting method and a conventional one to be able to make allowance for different follow-up times. Finally, comparing the results of the conventional weighting and the one altered by the follow up time previously described in the methods, the conclusions are robust concerning this difference. The two weighting methods yields almost exactly the same estimates and therefore do not affect the conclusion of the analysis.

However, adjudication of a success rate of an intervention should be influenced by the number of initially unsuccessful treatments indicating other—possibly successful therapeutic modality. On the other hand, comparison of data analyzing long term success rate according to originally published data and modified long term success rate described previously did not result in a significant difference.

In the null hypothesis it was expected that surgery will be as effective as the endoscopic treatment but on the long term it will provide better results. After the meta-analysis of the literature we concluded that all compared methods are superior to the single plastic stent placement. Verifying the opinion of the specialists and the results of numerous non-randomized publications the use of single plastic stent is not recommended. Surgery resulted in the highest

long term stricture resolution rate with 84%, followed by multiple plastic stent insertion with 79%, the percutaneous transhepatic treatment and the covered SEMs with 75%, however the difference was not significant. Thus, the main question is still unanswered, further randomized studies are required. Generally, long term stricture resolution rate irrespectively of the therapy is still not more than 84%. Considering the benign behavior of the disease and the life expectancy of the patients it is still unacceptably low. Therefore, the question should be remain a seething field in the future!

Conclusion

For further results more investigations are needed but only in consideration of the before mentioned limitations. Endoscopic treatment shows comparable long term patency compared to surgical treatment and seems to have priority in first line treatment due to the lower risk of complications, easy implementation, cost-effectiveness. However, according to the best long term stricture resolution rate appropriate early surgical treatment should be considered for patients with complicated biliary- and anastomotic strictures or chronic pancreatitis as not only second line treatment after endoscopy fails but as initial treatment as well. BBS should be managed by a multidisciplinary team comprising hepatobiliary surgeons, interventional radiologists and endoscopists. Considering the unacceptable long term recurrence rate, in the near future not only new techniques but also other therapies involving new devices are needed in clinical practice.

Supporting Information

S1 Fig. Regression of Logit Success rate on Follow up time (years).
(TIF)

S2 Fig. Meta regression results of association between logit success rate and follow up time (years) by subgroups.
(TIF)

S1 Checklist. Prisma 2009 Checklist.
(DOCX)

Author Contributions

Conceptualization: OH ÁS.

Data curation: OH BK PM PH EP ÁV GP PS JB JC DM KM CZ PV ÁS.

Formal analysis: OH BK PM PH EP ÁV GP PS JB JC DM KM CZ PV ÁS.

Methodology: OH BK ÁS.

Software: PM.

Supervision: PH ÁS.

Validation: OH BK PM PH EP ÁV GP PS JB JC DM KM CZ PV ÁS.

Visualization: OH BK ÁS.

Writing – original draft: OH BK ÁS.

Writing – review & editing: OH ÁS.

References

1. Laasch HU, Martin DF. Management of benign biliary strictures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002; 25(6):457–66. doi: 10.1007/s00270-002-1888-y PMID: 12391514
2. Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Costa G, Lepre L, Miccini M, et al. Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. *Arch Surg*. 2000; 135(2):153–7. PMID: 10668872
3. van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9:96. doi: 10.1186/1471-230X-9-96 PMID: 20017920
4. Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, van Gulik TM, van Leeuwen DJ, de Wit LT, et al. Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? *Ann Surg*. 1993; 217(3):237–43. PMID: 8452402
5. Behm B, Brock A, Clarke BW, Ellen K, Northup PG, Dumonceau JM, et al. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2009; 41(6):547–51. doi: 10.1055/s-0029-1214708 PMID: 19533560
6. Baron TH. Covered self-expandable metal stents for benign biliary tract diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27(3):262–7. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283438a26 PMID: 21248636
7. Deviere J, Nageshwar Reddy D, Puspok A, Ponchon T, Bruno MJ, Bourke MJ, et al. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents. *Gastroenterology*. 2014; 147(2):385–95; quiz e15. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.043 PMID: 24801350
8. Costamagna G, Boskoski I. Current treatment of benign biliary strictures. *Ann Gastroenterol*. 2013; 26(1):37–40. PMID: 24714594
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151(4):264–9, W64. PMID: 19622511
10. Sahajpal AK, Chow SC, Dixon E, Greig PD, Gallinger S, Wei AC. Bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: timing of repair and long-term outcomes. *Arch Surg*. 2010; 145(8):757–63. doi: 10.1001/archsurg.2010.153 PMID: 20713928
11. Bartoli E, Delcenserie R, Yzet T, Brazier F, Geslin G, Regimbeau JM, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29(5):515–21. PMID: 15980744
12. Parlak E, Disibeyaz S, Odemis B, Koksas AS, Kucukay F, Sasmaz N, et al. Endoscopic treatment of patients with bile duct stricture after cholecystectomy: factors predicting recurrence in the long term. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(6):1778–86. doi: 10.1007/s10620-014-3515-6 PMID: 25577270
13. de Reuver PR, Rauws EA, Vermeulen M, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, Bruno MJ. Endoscopic treatment of post-surgical bile duct injuries: long term outcome and predictors of success. *Gut*. 2007; 56(11):1599–605. doi: 10.1136/gut.2007.123596 PMID: 17595232
14. Tarantino I, Mangiavillano B, Di Mitri R, Barresi L, Mocciaro F, Granata A, et al. Fully covered self-expandable metallic stents in benign biliary strictures: a multicenter study on efficacy and safety. *Endoscopy*. 2012; 44(10):923–7. doi: 10.1055/s-0032-1310011 PMID: 22893134
15. Farnbacher MJ, Rabenstein T, Ell C, Hahn EG, Schneider HT. Is endoscopic drainage of common bile duct stenoses in chronic pancreatitis up-to-date? *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(6):1466–71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02078.x PMID: 10894580
16. Moraca RJ, Lee FT, Ryan JA Jr., Traverso LW. Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy. *Arch Surg*. 2002; 137(8):889–93; discussion 93–4. PMID: 12146986
17. Tuvignon N, Liguory C, Ponchon T, Meduri B, Fritsch J, Sahel J, et al. Long-term follow-up after biliary stent placement for postcholecystectomy bile duct strictures: a multicenter study. *Endoscopy*. 2011; 43(3):208–16. doi: 10.1055/s-0030-1256106 PMID: 21365514
18. AbdelRafee A, El-Shobari M, Askar W, Sultan AM, El Nakeeb A. Long-term follow-up of 120 patients after hepaticojejunostomy for treatment of post-cholecystectomy bile duct injuries: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015; 18:205–10. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.05.004 PMID: 25965917
19. Schumacher B, Othman T, Jansen M, Preiss C, Neuhaus H. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy. *Endoscopy*. 2001; 33(5):409–15. doi: 10.1055/s-2001-14264 PMID: 11396758
20. Stilling NM, Frstrup C, Wettergren A, Ugianskis A, Nygaard J, Holte K, et al. Long-term outcome after early repair of iatrogenic bile duct injury. A national Danish multicentre study. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(5):394–400.

21. Yamaguchi T, Ishihara T, Seza K, Nakagawa A, Sudo K, Tawada K, et al. Long-term outcome of endoscopic metallic stenting for benign biliary stenosis associated with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(3):426–30. doi: [10.3748/wjg.v12.i3.426](#) PMID: [16489643](#)
22. Glas L, Courbiere M, Ficarelli S, Milot L, Mennesson N, Pilleul F. Long-term outcome of percutaneous transhepatic therapy for benign bilioenteric anastomotic strictures. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 19(9):1336–43. doi: [10.1016/j.jvir.2008.05.019](#) PMID: [18725096](#)
23. DePietro DM, Shlansky-Goldberg RD, Soulen MC, Stavropoulos SW, Mondschein JI, Dagli MS, et al. Long-term outcomes of a benign biliary stricture protocol. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26(7):1032–9. doi: [10.1016/j.jvir.2015.03.002](#) PMID: [25890686](#)
24. Rothlin MA, Lopfe M, Schlumpf R, Largiadere F. Long-term results of hepaticojejunostomy for benign lesions of the bile ducts. *Am J Surg*. 1998; 175(1):22–6. PMID: [9445233](#)
25. Misra S, Melton GB, Geschwind JF, Venbrux AC, Cameron JL, Lillemoe KD. Percutaneous management of bile duct strictures and injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: a decade of experience. *J Am Coll Surg*. 2004; 198(2):218–26. doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2003.09.020](#) PMID: [14759778](#)
26. Bonnel DH, Fingerhut AL. Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign bilioenteric strictures: long-term results in 110 patients. *Am J Surg*. 2012; 203(6):675–83. doi: [10.1016/j.amjsurg.2012.02.001](#) PMID: [22643036](#)
27. Kocher M, Cema M, Havlik R, Kral V, Gryga A, Duda M. Percutaneous treatment of benign bile duct strictures. *Eur J Radiol*. 2007; 62(2):170–4. doi: [10.1016/j.ejrad.2007.01.032](#) PMID: [17383840](#)
28. Sikora SS, Pottakatt B, Srikanth G, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Postcholecystectomy benign biliary strictures—long-term results. *Dig Surg*. 2006; 23(5–6):304–12. doi: [10.1159/000097894](#) PMID: [17164542](#)
29. Kahl S, Zimmermann S, Genz I, Glasbrenner B, Pross M, Schulz HU, et al. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(11):2448–53. doi: [10.1111/j.1572-0241.2003.08667.x](#) PMID: [14638347](#)
30. van Berkel AM, Cahen DL, van Westerlo DJ, Rauws EA, Huibregtse K, Bruno MJ. Self-Expanding Metal Stents in Benign Biliary Strictures Due to Chronic Pancreatitis. *Endoscopy*. 2004; 36(5):361–84.
31. Cantú P, Hookey LC, Morales A, Le Moine O, Deviere J. The Treatment of Patients with Symptomatic Common Bile Duct Stenosis Secondary to Chronic Pancreatitis Using Partially Covered Metal Stents: A Pilot Study. *Endoscopy*. 2005; 37(8):735–9. doi: [10.1055/s-2005-870130](#) PMID: [16032492](#)
32. Catalano MF, Linder JD, George S, Alcocer E, Geenen JE. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(6):945–52. PMID: [15605010](#)
33. Saxena P, Diehl DL, Kumbhari V, Shieh F, Buscaglia JM, Sze W, et al. A US Multicenter Study of Safety and Efficacy of Fully Covered Self-Expandable Metallic Stents in Benign Extrahepatic Biliary Strictures. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(11):3442–8. doi: [10.1007/s10620-015-3653-5](#) PMID: [25850628](#)
34. Cote GA, Slivka A, Tarnasky P, Mullady DK, Elmunzer BJ, Elta G, et al. Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(12):1250–7. doi: [10.1001/jama.2016.2619](#) PMID: [27002446](#)
35. Haapamaki K, Kylanpaa L, Udd M, Lindstrom O, Gronroos J, Saarela A, et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2015; 47(7):605–10. doi: [10.1055/s-0034-1391331](#) PMID: [25590182](#)
36. Katanuma A, Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Yane K, Kin T, et al. Endoscopic management of benign biliary stricture: should we treat more aggressively? *Dig Endosc*. 2014; 26(4):536–7. doi: [10.1111/den.12287](#) PMID: [25040210](#)
37. Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54(2):162–8. PMID: [11474384](#)
38. Costamagna G, Tringali A, Mutignani M, Perri V, Spada C, Pandolfi M, et al. Endotherapy of postoperative biliary strictures with multiple stents: results after more than 10 years of follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72(3):551–7. doi: [10.1016/j.gie.2010.04.052](#) PMID: [20630514](#)
39. Lawrence C, Romagnuolo J, Payne KM, Hawes RH, Cotton PB. Low symptomatic premature stent occlusion of multiple plastic stents for benign biliary strictures: comparing standard and prolonged stent change intervals. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72(3):558–63. doi: [10.1016/j.gie.2010.05.029](#) PMID: [20638060](#)
40. Artifon EL, Coelho F, Frazao M, Marques S, Paione JB, Takada J, et al. A prospective randomized study comparing partially covered metal stent versus plastic multistent in the endoscopic management

of patients with postoperative benign bile duct strictures: a follow-up above 5 years. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012; 32(1):26–31. PMID: [22476175](#)

41. Walter D, Laleman W, Jansen JM, van Milligen de Wit AW, Weusten BL, van Boeckel PG, et al. A fully covered self-expandable metal stent with antimigration features for benign biliary strictures: a prospective, multicenter cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2015; 81(5):1197–203. doi: [10.1016/j.gie.2014.10.026](#) PMID: [25660982](#)
42. Pausawasadi N, Soontornmanokul T, Rerknimitr R. Role of fully covered self-expandable metal stent for treatment of benign biliary strictures and bile leaks. *Korean J Radiol.* 2012; 13 Suppl 1:S67–73.
43. Ferreira R, Loureiro R, Nunes N, Santos AA, Maio R, Cravo M, et al. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of benign biliary strictures: What's new? *World J Gastrointest Endosc.* 2016; 8(4):220–31. doi: [10.4253/wjge.v8.i4.220](#) PMID: [26962404](#)
44. Nitin Jagtap NR D, and Singh Jagdeesh Rampal. Benign Hepaticojejunostomy Stricture: Not Amenable to Endoscopy/Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage—What to do Next?. *Gastroenterology.* 25 September 2015; 149:1341–2. doi: [10.1053/j.gastro.2015.08.014](#) PMID: [26409242](#)
45. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Buchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 2015; 53(12):1447–95. doi: [10.1055/s-0041-107379](#) PMID: [26666283](#)
46. Bowen PK, Shearier ER, Zhao S, Guillory RJ 2nd, Zhao F, Goldman J, et al. Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: from Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys. *Adv Healthc Mater.* 2016; 5(10):1121–40. doi: [10.1002/adhm.201501019](#) PMID: [27094868](#)
47. Siiki A, Rinta-Kiikka I, Sand J, Laukkanen J. Biodegradable biliary stent in the endoscopic treatment of cystic duct leak after cholecystectomy: the first case report and review of literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015; 25(5):419–22. doi: [10.1089/lap.2015.0068](#) PMID: [25853929](#)
48. Mauri G, Michelozzi C, Melchiorre F, Poretti D, Tramarin M, Pedicini V, et al. Biodegradable biliary stent implantation in the treatment of benign bilioplastic-refractory biliary strictures: preliminary experience. *Eur Radiol.* 2013; 23(12):3304–10. doi: [10.1007/s00330-013-2947-2](#) PMID: [23842947](#)
49. Hu B, Gao DJ, Wu J, Wang TT, Yang XM, Ye X. Intraductal radiofrequency ablation for refractory benign biliary stricture: pilot feasibility study. *Dig Endosc.* 2014; 26(4):581–5. doi: [10.1111/den.12225](#) PMID: [24405166](#)

RESEARCH ARTICLE



397

Croat Med J. 2019;60:397-404

<https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.397>

A novel percutaneous transhepatic treatment of a benign bile duct stricture – a pilot study

Orsolya Huszár, Attila Szijarto, Tibor Tihanyi, László Harsányi, Ákos Szücs

1st Department of Surgery, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Aim To assess the effectiveness and outcome of repeated percutaneous transhepatic balloon dilatation combined with targeted intramucosal corticosteroid injection in patients with benign biliary stricture.

Methods This single-center pilot study, conducted between February 2014 and June 2016, involved five patients with benign biliary stricture (4 men and 1 woman, mean age 58.2 years). The study included only patients in whom previous surgical or/and non-surgical treatments failed or could not be performed due to patients' medical history and local status.

Results We successfully developed an alternative treatment for patients with benign biliary stricture and performed it without side effects. There were no major complications, and the only one minor complication was cholangitis. In the median follow-up period of 30.24 months (range 14.5 to 44.6 months), no re-occlusion was detected. The disease-free survival, calculated after excluding the first patient (who died of heart attack), was 34.175 months.

Conclusion Percutaneous transhepatic corticosteroid injection combined with balloon dilatation could provide an alternative method for the treatment of benign biliary strictures that is effective in the long term and results in positive outcomes.

Received: December 18, 2018

Accepted: August 29, 2019

Correspondence to:

Ákos Szücs
Üllői út 78
1082 Budapest, Hungary
szucs.akos@gmail.com

www.cmj.hr

Benign biliary stricture is a rare condition mostly caused by operative trauma (1,2). The majority (80%) of surgical trauma is inflicted during cholecystectomy with incidence rates of 0.2-0.3% after open cholecystectomy and 0.4%-0.6% after laparoscopic cholecystectomy (3). The rising number of laparoscopic cholecystectomies has increased the occurrence of benign biliary stricture. The second most common cause is fibrosis at the site of surgical anastomosis (1). Risk factors for stricture include anastomosis leakage, small stoma size, ischemia, and the stent placement at the stoma. Other causes are chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, cholelithiasis, impacted stones, sphincterotomy, and biliary tract infection (3,4).

The highest long-term stricture resolution rate was achieved by surgery (84%), followed by multiple plastic stent insertions (79%), and percutaneous transhepatic treatment with covered self-expandable metal stents (SEMS) (75%), without significant differences between the treatments (5). None of these therapies offer a definitive, reliable long-term solution for this disease, and therapy is still determined on a case-by-case basis. In addition, the long-term patency of these methods is unacceptable – particularly when considering the longer life expectancy of patients with this benign disease. All this indicates that benign biliary strictures require new treatment strategies.

The pathophysiologic mechanisms involved in benign biliary stricture development are inflammatory responses with collagen deposition and fibrosis formation. Therefore, a viable treatment option could be pharmacological corticosteroid administration, especially as this method has been successfully used by plastic surgeons in scar therapy for almost 50 years (6). Since no data are available on percutaneous application at biliary strictures, we aimed to assess the effectiveness and outcome of repeated tran-

shepatic balloon dilatation and corticosteroid injection in benign biliary strictures.

MATERIAL AND METHODS

This single-center pilot study, conducted between February 2014 and June 2016, involved five patients (4 men, 1 woman) with mean age of 58.2 years (range 32-74). The strict inclusion criteria: diagnosis of benign biliary stricture, contraindication or lack of feasibility of surgical and non-surgical (endoscopy) treatments due to general or local status, resulted in a super-selected patient group.

In three patients, benign biliary stricture occurred due to chronic pancreatitis and in two patients due to bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy (Table 1). No surgical and non-surgical corrections of the anastomotic strictures had been permanently successful.

All five patients underwent the same procedure complying with the ethical standards of Hungarian Medical Research Council (062350/2015/OTIG) and the Helsinki Declaration.

We began each treatment with the patient in the supine position. The primary puncture was performed in the 9th-10th intercostal space on the patient's right side. Once the Chiba needle (Cook Medical, Bloomington, IN, USA) was in the bile duct, as confirmed with cholangiography, a 0.018-inch wire (Cook Medical) was advanced and the needle was removed. A percutaneous access set (Cook Medical) with two sheaths and a metal cannula was used to introduce a cannula accepting a larger wire suitable for the planned intervention. After the coaxial tip was inserted into the bile duct using the 0.018-inch wire, the two inner components were removed, leaving the outer 4French (F) sheath behind. Cholangiography was performed to determine the

TABLE 1. Demographic and clinical data of patients with benign biliary stricture who underwent repeated percutaneous transhepatic balloon dilatation combined with targeted intramucosal corticosteroid injection

Patient No.	Age	Sex	Etiology	American Society of Anesthesiologists score	Previous surgery	Previous endoscopic retrograde cholangio-pancreatography	Bile duct stone
1	57	M	chronic pancreatitis	II	Frey's procedure	yes*	yes
2	69	F	laparoscopic cholecystectomy	III	hepatico-jejunostomy	no†	yes
3	32	M	laparoscopic cholecystectomy	II	hepatico-jejunostomy	no‡	no
4	74	M	chronic pancreatitis	III	Frey's procedure	yes§	yes
5	59	M	chronic pancreatitis	III	Frey's procedure	no	yes

*Failed stent implantation.

†Failed balloon dilatations.

‡Insufficient and narrow anastomosis.

§Without long-term success.

obstruction level. A 4F biliary manipulation catheter (Cook Medical) was used to cross the obstructing lesion. The 0.018-inch wire was left in place to preserve the route for security reasons. By means of a 0.038-inch wire, a 7F Flexor access with curved tip configuration (Cook Medical) was inserted into the stricture. After removing the inner stiffener, a flexible 0.7 mm diameter needle (Endoflex GmbH, Voerde, Germany) was introduced. Then 40 mg triamcinolone (Kenalog, KRKA d.d., Novo Mesto, Slovenia) was injected spatially into the stricture and equally distributed by manipulating

the flexible tip seeking catheter and a transluminal needle under continuous fluoroscopic control. After the injection, balloon dilatation (14 mm in diameter) with 5-bar pressure was repeated three times. Finally, a 10.2F drain (Cook Medical) was left behind bridging the stricture (Figure 1, A-D).

This procedure was performed two more times with a one-month recovery period between treatments. The drains were removed two weeks after the third treatment. The follow up consisted of blood tests and ultrasound examina-

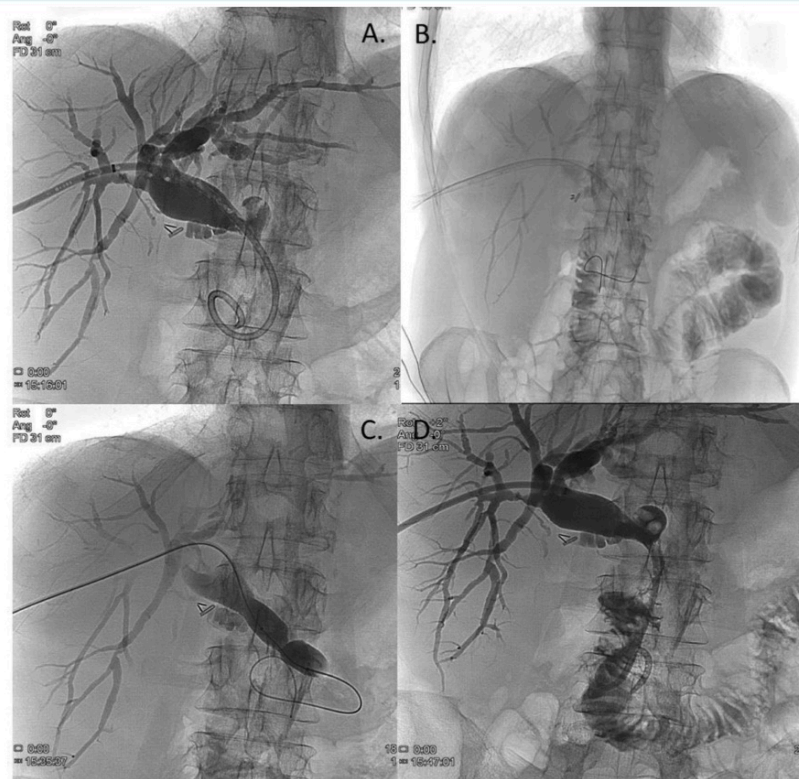


FIGURE 1. Technical steps of repeated percutaneous transhepatic balloon dilatation combined with targeted intramucosal corticosteroid injection. (A) Percutaneous transhepatic cholangiography. (B) Injection of 40 mg triamcinolone intramucosally into the stricture spatially with a flexible tip seeking catheter and a transluminal needle under fluoroscopic control. (C) Balloon dilatation (14 mm, 5 bar). (D) Drainage (10.2 F).

tions every six months in the first year and blood tests and MR scans once each following year.

RESULTS

All patients tolerated their procedures well, and all 15 treatments were successful, with no technical failures or Kenalog-related side effects. Clinical success was achieved in all patients without major complications, such as perforation (bile leak), hemobilia, sepsis, pneumothorax, or death. Only one minor complication, cholangitis, occurred in the fourth patient due to drain occlusion, which was treated with simple drain lavage and conservative antibiotic therapy. Four patients had stone extraction (two percutaneously assisted during the last treatment, two after the treatments with rendezvous technique). One patient required an additional treatment one year after the procedure, when an elevated obstructive parameter (alkaline phosphatase: 468 U/L) indicated the presence of a non-symptomatic biliary stone. After this treatment, the patient developed cholangitis, but no new biliary stone presented during the follow up. Two patients complained of intermittent mild pain for one year after the procedure.

Each intervention lasted on average 30-45 minutes. The inpatient length of stay averaged three days, and the patients were discharged home without any complaints. The control fluoroscopic images completed after the repeated procedures showed radical extension at each time point compared with the first dilatation (Figure 2, A-C).

The final follow-up visits took place in February 2018, when clinical examinations, blood tests, and ultrasound

were performed. The median follow-up period was 30.24 months (range 14.5-44.6 months). The first patient died of a treatment-unrelated cause (heart attack) 14.5 months after the end of treatment and he was excluded from the disease-free calculation (Table 2). None of the patients had re-occlusion. After the end of the procedures, the patients gained from 3 to 25 kg (mean 7.6 kg). None of the patients reported pain or other biliary stricture related symptoms. The last ultrasound examinations showed no significant obstruction in any patient. The intrahepatic bile ducts and extrahepatic duct were in the reference range (Table 2). The disease-free survival was 34.175 months.

DISCUSSION

This study showed that our novel treatment could be a viable alternative solution for benign biliary stricture. Bile duct decompression can be achieved by endoscopy, percutaneous transhepatic intervention, or surgery. However, none of these approaches is generally accepted or yields a good long-term outcome, and the treatment is usually determined on a case-by-case basis (5).

Since non-surgical and surgical procedures have similar long-term patency rates, the selection of the treatment method varies based on several aspects, including the practitioner's expertise. Furthermore, it is almost impossible to compare these methods due to unavailability of relevant long-term follow-up data (2-4). A multicenter, open-label, parallel, randomized clinical trial showed that covered SEMS had the highest resolution rate of 92.6% (7). Plastic stents had the highest resolution rate of 84%, which is unacceptable considering the benign nature of the disease with long

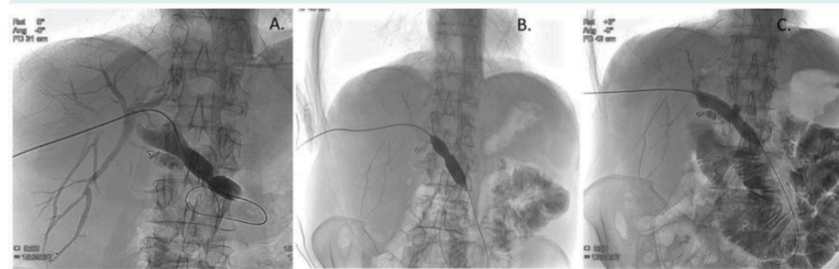


FIGURE 2. Results of the dilatations with intramucosal corticosteroid administration. Dilatation using $\phi 14$ mm balloon with 5 Bar as the first (A), second (B), and third (C) treatment. The increasing maximal extension of the balloon shows the radical resolution of the stricture.

life expectancy. Surgical approach aims to restore the biliary digestive continuity with hepaticojejunostomy or choledochoduodenostomy. Hepaticojejunostomy is the preferable solution in patients with benign biliary strictures, however these patients are often poor candidates for surgery due to

severe co-existing medical conditions such as malnutrition, cirrhosis, and portal hypertension (2,3,8).

Whereas biliary stents were formerly primarily used for the palliative treatment of malignant biliary obstructions,

TABLE 2. Follow up results in patients with benign biliary stricture who underwent repeated percutaneous transhepatic balloon dilatation combined with targeted intramucosal corticosteroid injection

Patient No.	Period (month)	Conjugated bilirubin*	Alkaline phosphatase [†]	Imaging [‡]	Need for further intervention	Notes	Follow-up period (months)
1	6	within reference range	high	moderate intrahepatic bile duct dilatation, choledochus 7 mm, no stone, no bile duct obstruction	no	passed away from treatment non-related causes after 14.5 mo	14.5
	12	within reference range	within reference range	moderate intrahepatic biliary duct dilatation, no stone, no sign for bile duct obstruction			
2	6	within reference range	within reference range	no bile duct obstruction, no stone	no	completed the pilot study	44.6
	12	within reference range	high	no bile duct dilatation			
	24	within reference range	within reference range	no bile duct dilatation, no stone			
	36	within reference range	within reference range	moderate intrahepatic bile ducts, no stone			
	44.6	within reference range	within reference range	no bile duct dilatation, no stone			
3	6	within reference range	within reference range	no intrahepatic bile duct dilatation	no	completed the pilot study	33.6
	12	within reference range	within reference range	no bile duct dilatation, no stone			
	24	within reference range	within reference range	no bile duct dilatation, no stone			
	33.6	within reference range	within reference range	no bile duct dilatation			
4	6	within reference range	within reference range	moderate bile duct dilation (better than previous), no stone	yes	non-symptomatic bile stone detected at 12 mo check-up without bile duct obstruction. We successfully performed the 4th treatment and stone extraction, but after this procedure minor complication (cholangitis) occurred.	35.9
	12	within reference range	high	choledocholithiasis, moderate (ductus choledochus 12 mm) bile duct dilatation			
	24	within reference range	within reference range	moderate dilated bile ducts, no stone, aerobilia			
	35.9	within reference range	within reference range	no intrahepatic bile duct dilatation, no stone			
5	6	within reference range	within reference range	no bile duct dilatation, no stone	no	completed the pilot study	22.6
	12	within reference range	within reference range	better dilated bile duct dilatation, no stone			
	22.6	within reference range	within reference range	moderate bile duct dilatation, no stone			

*Reference range: 0-5.5 $\mu\text{mol/L}$.

[†]Reference range: 80-300 U/L.

[‡]Ultrasound, MRI, CT.

over the decades they have started to be used to treat benign biliary strictures. Single plastic stents – despite the easy applicability – have insufficiently small diameter and short patency. Therefore, there is a need for a more reliable multiple plastic stent, although even this type of stent would not be optimal because of short stent patency and the requisition of several endoscopic interventions. Other stents, such as cSEMS, have better stent-related conditions, but their reported long-term success rate is still 80%-90%. They also cause additional complications, like biliary infection, pancreatitis, bleeding, perforation, and early stent migration (4,7-10).

Another treatment, percutaneous biliary balloon dilatation, is safe, useful, and inexpensive for the treatment of the benign anastomotic stricture of Roux-en-Y hepaticojejunostomy. Furthermore, percutaneous biliary balloon dilatation repeated three times consecutively with fixed time interval yields the desired patency rate (11).

None of the five patients in this study were suitable for surgical treatment because of co-morbidities, intraoperative bleeding, or impracticability of the procedure. Due to their relatively young age (mean 58.2 years), they were also not suitable for biliary stent implantation since this procedure has unacceptable re-occlusion rate and inadequate long-term outcomes. This is why we sought for an alternative therapy that would provide good long-term outcome and would not lead to undesired effects of stenting or surgery.

The pathophysiologic mechanism involved in benign biliary stricture development is chronic inflammation accompanied with transmural fibrosis. The inflammatory process involving the massive aggregation of macrophages, synthesizing and secreting polypeptide growth factors, could induce a marked fibroblast proliferation and excessive synthesis and collagen deposition, resulting in a hypertrophic scar and consequential luminal obstruction (12). Meanwhile, plastic surgeons have used intralesional corticosteroid injection in scar therapy to decrease fibroblast proliferation, collagen synthesis, glycosaminoglycan synthesis, and suppress pro-inflammatory mediators (12). However, the procedure has widely variable response rates and recurrence rates (50%-100% and 9%-50%) (13), with a broad range of side effects, related only to prolonged usage due to the chemical nature of the drug, vehicle, and application site (14).

On the other hand, submucosal approach does not cause side effects (15-17), except with large doses of

steroids and aggressive therapy, when systemic effects of triamcinolone acetonide could provoke iatrogenic Cushing syndrome due to adrenal insufficiency (18).

Several research groups have successfully applied corticosteroids to ameliorate different types of strictures. Ramage Jr et al (17) used them successfully in recalcitrant peptic esophageal stricture, which prolonged the need and the average time interval for repeat dilatations. Takahashi et al (19) showed prophylactic endoscopic intramucosal steroid injection therapy to be safe and effective in the treatment of a stenosis caused by a mucosal defect involving the entire circumference of the esophagus after endoscopic submucosal dissection. Steroid injection could also be an effective and safe option in the treatment of therapy-resistant Lichen sclerosis (20) as well as of urethral strictures (12). However, in Crohn's strictures intramural steroid injection could not be an option for adjuvant therapy (21). In 2010, an Italian randomized, double-blind, prospective pediatric study found that the endoscopic balloon dilatation with local corticosteroid injection successfully eliminated stricture and reduced the re-dilatation and surgery rate (16). The study finally concluded that for inflammatory bowel disease-related strictures, endoscopic balloon dilatation, with or without topical corticosteroid injection, was a safe and effective intervention in patients with short, bland, symptomatic strictures, and may obviate surgery.

Newer antifibrotic agents, like mitomycin C, were introduced as a promising alternative to adjuvant treatment, but their efficacy has to be determined in further controlled trials. The intralesional injection of triamcinolone and topical mitomycin C showed better results in the treatment of benign esophageal strictures than balloon dilatation alone (22). Based on histopathologic evaluation, both mitomycin-C and triamcinolone decreased the recurrence rates of urethral stricture formation in New Zealand rabbits, with no significant differences between the agents (23).

There are no available data about percutaneous transhepatic intramucosal corticosteroid administration for the treatment of benign bile duct strictures. However, in 2015, Franzini et al (24) reported a successful balloon dilatation with cholangioscopy-guided steroid injection for benign biliary stricture in a patient who developed an anastomosis stricture after orthotopic liver transplantation. Accordingly, after two sessions of biliary balloon dilatation and cholangioscopy-guided steroid injection, the patient recovered well without stent implantation and any adverse effects. Al Mahjoub et al (25) showed the clear superiority of the per-

cutaneous approach compared with endoscopic interventions in malignant perihilar obstructions, with lower complication rate and less conversion. As our study showed, a definite advantage of the transhepatic approach is distinguished targeting and precise injection in the perihilar strictures. In special postsurgical cases, due to the modified anatomy, percutaneous transhepatic access may be the only possibility of stricture resolution.

Percutaneous transhepatic corticosteroid injection – as an alternative method – in combination with balloon dilatation could provide effective and long-lasting results in the treatment of benign pancreatogenic strictures. This novel method can be easily performed, is inexpensive and safe, and provides good quality of life for the patients. Although the present results are promising, due to the small number of patients involved, they need to be confirmed by further clinical and animal studies.

Funding Beside the National Health Care System no additional funding was obtained.

Ethical approval given by Hungarian Medical Research Council (062350/2015/OTG).

Declaration of authorship OH, ASz, TT, LH, and ASz conceived and designed the study; acquired the data; analyzed and interpreted the data; OH, ASz, TT, LH, and ASz drafted the manuscript and critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors gave approval of the version to be submitted and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

- Laasch HU, Martin DF. Management of benign biliary strictures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002;25:457-66. [Medline:12391514 doi:10.1007/s00270-002-1888-y](#)
- Tocchi A, Mazzoni G, Liotta G, Costa G, Lepre L, Miccini M, et al. Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. *Arch Surg*. 2000;135:153-7. [Medline:10668872 doi:10.1001/archsurg.135.2.153](#)
- Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, van Gulik TM, van Leeuwen DJ, de Wit LT, et al. Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? *Ann Surg*. 1993;217:237-43. [Medline:8452402 doi:10.1097/0000658-199303000-00004](#)
- van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:96. [Medline:20017920 doi:10.1186/1471-230X-9-96](#)
- Huszár O, Kokas B, Matrai P, Hegyi P, Petervari E, Vincze A, et al. Meta-analysis of the long term success rate of different interventions in benign biliary strictures. *PLoS One*. 2017;12:e0169618. [Medline:28076371 doi:10.1371/journal.pone.0169618](#)
- Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:pii: E606. [Medline:28287424 doi:10.3390/ijms18030606](#)
- Cote GA, Slivka A, Tarnasky P, Mullady DK, Elmunzer BJ, Elta G, et al. Effect of covered metallic stents compared with plastic stents on benign biliary stricture resolution: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1250-7. [Medline:27002446 doi:10.1001/jama.2016.2619](#)
- Behm B, Brock A, Clarke BW, Ellen K, Northup PG, Dumonceau JM, et al. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2009;41:547-51. [Medline:19533560 doi:10.1055/s-0029-1214708](#)
- Baron TH. Covered self-expandable metal stents for benign biliary tract diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27:262-7. [Medline:21248636 doi:10.1097/MOG.0b013e3283438a26](#)
- Kim JH. Endoscopic stent placement in the palliation of malignant biliary obstruction. *Clin Endosc*. 2011;44:76-86. [Medline:22741117 doi:10.5946/ce.2011.44.2.76](#)
- Czerwonko ME, Huespe P, Mazza O, de Santibanes M, Sanchez-Claria R, Pekolj J, et al. Percutaneous biliary balloon dilation: impact of an institutional three-session protocol on patients with benign anastomotic strictures of hepatojejunostomy. *Dig Surg*. 2018;35:397-405. [Medline:28926836 doi:10.1159/000480246](#)
- Wolfram D, Tzankov A, Pulz P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*. 2009;35:171-81. [Medline:19215252 doi:10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x](#)
- Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17:13-25. [Medline:20927486 doi:10.2119/molmed.2009.00153](#)
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1-15, quiz 6-8. [Medline:16384751 doi:10.1016/j.jaad.2005.01.010](#)
- Mazdak H, Izadpanahi MH, Ghalamkari A, Kabiri M, Khorrami MH, Nouri-Mahdavi K, et al. Internal urethrotomy and intraurethral submucosal injection of triamcinolone in short bulbar urethral strictures. *Int Urol Nephrol*. 2010;42:565-8. [Medline:19949861 doi:10.1007/s11255-009-9663-5](#)
- Di Nardo G, Oliva S, Passariello M, Pallotta N, Civitelli F, Frediani S, et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:1201-8. [Medline:20951986 doi:10.1016/j.gie.2010.08.003](#)
- Ramage JJ Jr, Rumalla A, Baron TH, Pochron NL, Zinsmeister AR, Murray JA, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy

- for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2419-25. [Medline:16279894 doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00331.x](#)
- 18 May P, Stein EJ, Ryter RJ, Hirsh FS, Michel B, Levy RP. Cushing syndrome from percutaneous absorption of triamcinolone cream. *Arch Intern Med*. 1976;136:612-3. [Medline:131523 doi:10.1001/archinte.1976.03630050086014](#)
 - 19 Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, et al. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:1. [Medline:25609176 doi:10.1186/s12876-014-0226-6](#)
 - 20 Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:e1-43. [Medline:26202852 doi:10.1111/jdv.13136](#)
 - 21 Van Assche G. Intramural steroid injection and endoscopic dilation for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1027-8. [Medline:17825771 doi:10.1016/j.cgh.2007.07.003](#)
 - 22 Mendez-Nieto CM, Zarate-Mondragon F, Ramirez-Mayans J, Flores-Flores M. Topical mitomycin C versus intralesional triamcinolone in the management of esophageal stricture due to caustic ingestion. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80:248-54. [Medline:26455483](#)
 - 23 Kurt O, Gevher F, Yazici CM, Erboga M, Dogru M, Aktas C. Effect of mitomycin - c and triamcinolone on preventing urethral strictures. *Int Braz J Urol*. 2017;43:939-45. [Medline:28537690 doi:10.1590/s1677-5538.1bju.2016.0191](#)
 - 24 Franzini T, Moura R, Rodela G, Andraus W, Herman P, D'Albuquerque L, et al. A novel approach in benign biliary stricture - balloon dilation combined with cholangioscopy-guided steroid injection. *Endoscopy*. 2015;47 Suppl 1:E571-2. [Medline:26610089 doi:10.1055/s-0034-1393370](#)
 - 25 Al Mahjoub A, Menahem B, Fohlen A, Dupont B, Alves A, Launoy G, et al. Preoperative biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: is percutaneous transhepatic biliary drainage safer and more effective than endoscopic biliary drainage? a meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28:576-82. [Medline:28343588 doi:10.1016/j.jvir.2016.12.1218](#)